

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 30 mg hårde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 30 mg oseltamivir.  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

De hårde kapsler består af en lysegul, ugennemsigtig krop, påtrykt "ROCHE" og en lysegul, ugennemsigtig hætte, påtrykt "30 mg". Påtrykningerne er blå.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Behandling af influenza*

Til patienter som er 1 år eller ældre, med typiske symptomer på influenza når der er influenza i området. Der er påvist effekt hos patienter, hos hvem behandlingen er påbegyndt indenfor to dage efter symptomernes start. Denne indikation baserer sig på kliniske studier på naturligt optrædende influenza, hvor den dominerende infektion var influenza A (se pkt. 5.1).

#### *Forebyggelse af influenza*

- hos personer, som er 1 år eller ældre, og som har været udsat for smitte af en person med klinisk diagnosticeret influenza, hvis der er influenza i området.
- Den korrekte anvendelse af Tamiflu til forebyggelse af influenza skal afgøres fra patient til patient på grundlag af omstændighederne og den population, som har brug for beskyttelse. Undtagelsesvis (fx i tilfælde af en blanding af cirkulerende virusstammer og virusstammer fra vaccine, og i en pandemisk situation) kan sæsonmæssig forebyggelse hos personer, som er 1 år eller ældre, overvejes.

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination.

Anvendelsen af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse af influenza skal besluttes på grundlag af de officielle rekommendationer. Der skal tages højde for kendskab til karakteristikken af de cirkulerende influenzavira og sygdommens indflydelse i forskellige geografiske områder og på forskellige patientpopulationer ved beslutninger vedrørende brug af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tamiflu-kapsler og Tamiflu-suspension er bioækvivalente formuleringer, og en 75 mg dosis kan gives enten som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel + en 45 mg kapsel eller
- en 30 mg dosis + en 45 mg dosis af suspensionen.

Voksne, unge eller børn (> 40 kg), som ikke kan sluge kapslerne, kan tage en tilsvarende dosis som Tamiflu-suspension.

Tamiflu bør ikke bruges til børn, der er under 1 år, på grund af utilstrækkelige data for sikkerhed og effekt (se pkt. 5.3).

#### *Behandling af influenza*

Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt indenfor de første to dage efter influenzasyntomernes start.

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede orale dosis er 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

Følgende vægtjusterede doser anbefales:

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 5 dage</b>
≤ 15 kg	30 mg to gange daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg to gange daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg to gange daglig
> 40 kg	75 mg to gange daglig

Børn, som vejer mere end 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan behandles med en voksendosis på 75 mg to gange daglig i 5 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension.

#### *Forebyggelse af influenza*

##### Forebyggelse efter udsættelse for smitte

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza efter tæt kontakt med smittede personer er 75 mg oseltamivir en gang daglig i 10 dage. Hos en smittet person skal behandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, senest to dage efter udsættelsen for smitte.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

De anbefalede forebyggende doser af Tamiflu efter smitte er:

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 10 dage</b>
≤ 15 kg	30 mg én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg én gang daglig
> 40 kg	75 mg én gang daglig

Børn, der vejer > 40 kg og som kan sluge kapsler, kan som forebyggende behandling også tage 75 mg kapsler én gang daglig i 10 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension.

##### Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:

Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza, når der er udbrudt influenza i befolkningen, er 75 mg oseltamivir en gang daglig i op til 6 uger.

#### Særlige populationer

##### *Leverinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens, hverken til behandling eller forebyggelse. Der er ikke foretaget studier af børn med leversygdomme.

##### *Nyreinsufficiens*

Behandling af influenza: Justering af dosis anbefales til voksne patienter med svær nyreinsufficiens. De anbefalede doser fremgår af nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg to gange daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig eller 30 mg suspension to gange daglig eller 30 mg kapsler to gange daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

*Forebyggelse af influenza:* Justering af dosis anbefales hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens som beskrevet i nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til forebyggelse</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg hver anden dag eller 30 mg suspension en gang daglig eller 30 mg kapsler en gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

#### *Ældre*

Med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens er justering af dosis ikke nødvendig.

#### *Børn*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Osetamivir er kun effektivt overfor sygdom forårsaget af influenzavirus. Der er ikke tegn på effekt af osetamivir ved sygdomme forårsaget af andet end influenzavirus.

Osetamivirs sikkerhed og effekt til behandling og forebyggelse af influenza er ikke dokumenteret hos børn under 1 år (se pkt. 5.3 ).

Der foreligger ikke data om osetamivirs sikkerhed og effekt hos patienter med alvorlige eller ustabile sygdomme, hos hvem der er overhængende risiko for hospitalsindlæggelse.

Sikkerhed og effekt af osetamivir er ikke dokumenteret hos immunkompromitterede patienter, hverken ved behandling eller forebyggelse af influenza.

Effekten af osetamivir til behandling af patienter med kroniske hjertesygdomme og/eller åndedrætssygdomme er ikke dokumenteret. Der var ingen forskel i hyppighed af komplikationer mellem behandlingsgruppen og placebogruppen hos denne population (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination. Anvendelse af Tamiflu bør ikke påvirke den årlige vaccination imod influenza. Beskyttelsen imod influenza varer kun så længe som der gives Tamiflu. Det bør derfor kun anvendes til behandling og forebyggelse af influenza, når der er pålidelige epidemiologiske data, som tyder på, at der er influenza i området.

### *Svær nyreinsufficiens*

Dosisjustering er nødvendig både ved behandling og forebyggelse hos patienter med svær nyreinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelige kliniske data hos børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Oseltamivirs farmakokinetiske egenskaber, såsom lav proteinbinding og metabolisme, som er uafhængige af CYP450 og glucuronidasesystemer (se pkt. 5.2), tyder på, at signifikante lægemiddelinteraktioner via disse mekanismer er usandsynlige. Dosisjustering er ikke nødvendigt, når oseltamivir gives sammen med probenecid til patienter med normal nyrefunktion. Samtidig indtagelse af probenecid, en potent hæmmer af den renale tubulære sekretions anioniske udskillelsesvej, medfører en stigning af eksponeringen for oseltamivirs aktive metabolit til ca. det dobbelte. Oseltamivir har ingen kinetisk interaktion med amoxicillin, som udskilles via den samme udskillelsesvej, hvilket tyder på, at oseltamivirs interaktion med denne udskillelsesvej er ringe. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner som involverer kompetitiv konkurrence om den renale tubulære sekretion er usandsynlige på grund af den kendte sikkerhedsmargin for de fleste af disse stoffer, den aktive metabolits eliminationskarakteristika (glomerulær filtration og anionisk tubulær sekretion) og kapaciteten af disse udskillelsesveje. Der skal dog iagttages forsigtighed når oseltamivir ordineres til patienter, som samtidigt tager lægemidler med lille terapeutisk bredde, som udskilles via den samme mekanisme (fx chlorpropamid, methotrexat og phenylbutazon). Der er ikke set farmakokinetisk interaktion mellem oseltamivir eller dets hovedmetabolitter, når oseltamivir gives samtidig med paracetamol, acetylsalicylsyre, cimetidin eller antacida (magnesium- og aluminiumhydroxid og calciumkarbonat).

## **4.6 Graviditet og amning**

Der er ikke tilstrækkelige data om anvendelsen af oseltamivir hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryonal/føtal eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Oseltamivir bør ikke anvendes under graviditet medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i modermælk. Oseltamivir bør kun anvendes under amning, hvis moderens potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ammede barn.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Tamiflu har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Den samlede sikkerhedsprofil for Tamiflu er baseret på data fra kliniske studier omfattende 2107 voksne og 1032 børn behandlet for influenza, og på data fra kliniske studier med over 2914 voksne og 99 børn, som fik Tamiflu til forebyggelse af influenza.

Hos voksne var de hyppigste bivirkninger opkastning og kvalme i behandlingsstudierne og kvalme og hovedpine i forebyggelsesstudierne. De fleste af disse bivirkninger blev kun rapporteret en enkelt gang, enten på første eller anden behandlingsdag, og forsvandt spontant i løbet af 1-2 dage. Den hyppigste bivirkning hos børn var opkastning.

Bivirkningerne som fremgår af nedenstående tabel, opdeles i følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ukendt (kan ikke vurderes ud fra foreliggende data). Bivirkningerne er grupperet i tilhørende kategorier i tabellen ud fra samlede analyser fra kliniske studier. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er, og de alvorligste bivirkninger er anført først.

Behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge:

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen) i studier, som har undersøgt Tamiflu til behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge eller fra overvågning efter markedsføringen.**

Systemorganklasse <i>Frekvensgruppe</i> Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Forebyggelse	
	Oseltamivir 75 mg 2 gange daglig (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1 gang daglig (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Bronkitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektioner i øvre luftveje	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiske forstyrrelser</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Nervesystemet</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Hovedpine	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Almindelig:</i>				
Insomni	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Ikke almindelig:</i>				
Kramper <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Hoste	1 %	1 %	6 %	6 %
Næseflåd	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Kvalme <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Almindelig:</i>				
Opkastning <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Mavesmerter	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Dermatitis <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Udslæt <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nældefeber <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>b</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Almene symptomer</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Svimmelhed	2 %	3 %	2 %	2 %
Træthed	1 %	1 %	8 %	8 %
Smerte	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Dette er hændelser, som er blevet identificeret ved overvågning efter markedsføringen. De er ikke rapporteret i de samlede kliniske studier, med de frekvenser, som angives i tabellen ovenfor.

<sup>b</sup> Forsøgspersoner som oplevede kvalme alene; udelukker forsøgspersoner som oplevede kvalme i forbindelse med opkastning.

<sup>c</sup> Forskellen mellem placebo og oseltamivir grupperne var statistisk signifikant.

Behandling og forebyggelse af influenza hos børn:

Nedenstående tabel viser de hyppigst rapporterede bivirkninger i pædiatriske kliniske forsøg.

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen i behandlingsstudierne og  $\geq 10\%$  i oseltamivir-guppen i forebyggelsesstudiet) i børn.**

Systemorganklasse Frekvensgruppe Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Behandling	Forebyggelse <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 gange daglig (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Lungebetændelse	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blod og lymfesystem</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Lymfeknudesvulst	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Astma (inkl. forværret)	4 %	4 %	0 %	1 %
Næseblod	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Opkastning	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Almindelig:</i>				
Kvalme	3 %	4 %	6 %	4 %
Mavesmerter	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Øjne</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Øre og labrynt</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Øreidelser <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Trommehindidelser	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Forebyggelsesstudiet indeholdt ikke en placebo-arm, d.v.s. det var et ikke-kontrolleret studie.

<sup>b</sup> Enhedsdosis = vægtbaseret dosering (se pkt. 4.2).

<sup>c</sup> Patienterne oplevede ømhøhed og smerte i øret.

Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn med tidligere eksisterende astma kvalitativt til bivirkningsprofilen hos i øvrigt raske børn.

Yderligere data fra post-marketing overvågning omkring udvalgte alvorlige bivirkninger:

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Ukendt frekvens: Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

### *Psykiske forstyrrelser og nervesystemet*

Ukendt frekvens: Influenza kan medføre forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som inkluderer tilfælde så som hallucinationer, delirium og abnorm adfærd og som i visse tilfælde er endt fatalt. Hændelserne kan stamme fra tilfælde med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlys alvorlig sygdom.

Hos influenzapatienter, som fik Tamiflu, er der rapporteret om postmarketing tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

### *Øjne*

Ukendt frekvens: Synsforstyrrelser.

### *Hjerte*

Ukendt frekvens: Hjerterytmie.

### *Gastrointestinale forstyrrelser*

Ukendt frekvens: Gastrointestinal blødning og blødende colitis.

### *Lever og galdeveje*

Ukendt frekvens: Der er set meget sjældne tilfælde af lidelser i lever-galdesystemet, herunder hepatitis og forhøjede leverenzymen hos patienter med influenzalignende sygdom. Disse tilfælde inkluderer fatal, fulminant hepatitis/leversvigt.

### *Hud og subkutane væv*

Ukendt frekvens: Alvorlige hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og angioneurotisk ødem.

### *Yderligere information omkring specifikke populationer:*

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhedspopulationen af de ældre forsøgspersoner, som fik oseltamivir eller placebo, sammenlignet med voksenpopulationen i alderen op til 65 år.

Bivirkningsprofilen hos unge og patienter med kronisk hjerte- og/eller luftvejssygdom svarede kvalitativt til bivirkningsprofilen hos raske voksne.

## **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. De forventede akutte overdoseringssymptomer er kvalme, med eller uden ledsagende opkastning, og svimmelhed. I tilfælde af overdosering skal patienterne stoppe behandlingen. Der kendes ingen specifik antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiviralt middel ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirphosphat er et prodrug for den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Den aktive metabolit er en selektiv hæmmer af influenzavirus-neuraminidaseenzymet som er glycoproteiner, der findes på virusoverfladen. Den virale neuraminidaseaktivitet er vigtig både for viral indgang i

unficerede celler og for frigørelsen af de nydannede viruspartikler fra inficerede celler og for den videre spredning af det infektiøse virus i kroppen.

Oseltamivircarboxylat hæmmer influenza A og B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirphosphat hæmmer influenzavirus infektion og replikation *in vitro*. Oseltamivir oralt hæmmer replikation og patogenicitet af influenzavirus A og B *in vivo* i dyremodeller for influenzainfektion efter antiviral eksponering svarende til 75 mg to gange daglig til mennesker.

Oseltamivirs antivirale aktivitet overfor influenza A og B blev støttet af eksperimentelle provokationsstudier hos raske, frivillige forsøgspersoner.

IC50-værdierne for neuraminidase fra klinisk isoleret influenza A spændte fra 0,1 nM til 1,3 nM, og for influenza B var den 2,6 nM. IC50-værdier op til en median på 8,5nM, for influenza B er observeret i publicerede forsøg.

#### *Nedsat følsomhed for viral neuraminidase*

Der har ikke været evidens for udvikling af lægemiddelresistens i forbindelse med anvendelsen af Tamiflu i kliniske undersøgelser udført til dags dato i post-eksponering (7 dage), post-eksponering i husstandsgrupper (10 dage) og sæsonbestemt (42 dage) forebyggelse af influenza.

Risikoen for udvikling af influenzavira med nedsat følsomhed eller reel resistens over for oseltamivir er blevet undersøgt gennem Roche-sponsorerede kliniske studier. Alle patienter var midlertidige bærere af oseltamivir-resistent virus, nedbrød virus normalt og udviste ingen klinisk forværring.

Patientpopulation	Patienter med resistensmutationer %	
	Fænotype*	Geno-og fænotype *
Voksne og unge	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
Børn (1-12 år)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

\* Fuld genotypetestning blev ikke udført i alle forsøg.

Andelen af resistensudvikling kan være højere i de yngste aldersgrupper og hos immunsupprimerede patienter. Oseltamivir-resistente vira, isoleret fra oseltamivirbehandlede patienter og oseltamivir-resistente laboriestammer af influenzavira har mutationer i N1- og N2-neuraminidaser. Virale resistensmutationer er ofte subtype-specifikke (gælder også for dem, der er fundet i H5N1-varianter).

Naturligt forekommende mutationer i influenza A/H1N1-virus med reduceret modtagelighed over for oseltamivir *in vitro* er set hos patienter, som baseret på den rapporterede information, ikke har været udsat for oseltamivir. Graden af reduceret modtagelighed over for oseltamivir og prævalensen af sådanne vira, forekommer at variere sæsonmæssigt og geografisk.

#### *Behandling af influenzainfektion*

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdomme forårsaget af influenzavirus. Der præsenteres derfor kun statistiske analyser for influenzasmittede patienter. I den samlede behandlingspopulation, som omfattede både influenza-positive – og negative personer, reduceredes den primære effekt proportionalt med antallet af ikke smittede personer (ITT). I den samlede behandlingspopulation blev influenza bekræftet hos 67 % (spændvidde: 46 % - 74 %) af de rekrutterede patienter. Af de ældre patienter var 64 % influenza-positive og af de der havde kronisk hjerte- og/eller luftvejslidelse var 62 % influenza-positive. Der rekrutteredes kun patienter til behandlingsstudierne i fase III i den periode, hvor der var influenza i lokalområdet.

Voksne og unge, som var 13 år eller ældre: Patienterne var valgbare, hvis de meldte sig senest 36 timer efter symptomerne var begyndt, havde feber  $\geq 37,8^{\circ} \text{C}$ , ledsaget af mindst et respiratorisk symptom (hoste, nasale symptomer eller ondt i halsen) og mindst et systemisk symptom (myalgi, kulderystelser/sveden, utilpashed, træthed eller hovedpine). I en samlet analyse af alle influenza-positive voksne og unge (N = 2413), som indgik i behandlingsstudierne nedsatte 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage den mediane influenzavarighed med ca. en dag fra 5,2 dage (95 %

konfidensinterval: 4,9 – 5,5 dage) i placebogruppen til 4,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,0 – 4,4 dage,  $p \leq 0,0001$ ).

Antallet af patienter, som udviklede specificerede komplikationer i de nedre luftveje (hovedsageligt bronkitis), og som behandledes med antibiotika, nedsattes fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i oseltamivirgruppen ( $p \leq 0,0012$ ).

*Behandling af influenza i høj-risiko populationer:* Den mediane sygdomsvarighed hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) og hos patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme, som fik 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage, nedsattes ikke signifikant. Den samlede varighed af feber nedsattes med en dag i de grupper, som fik oseltamivir. Hos ældre, influenza-positive patienter nedsatte oseltamivir signifikant hyppigheden af specificerede nedre luftvejskomplikationer (hovedsageligt bronkitis), som behandledes med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0156$ ).

Hos influenza-positive patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme var den samlede hyppighed af komplikationer i de nedre luftveje (hovedsagelig bronkitis) behandlet med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i Tamiflugruppen ( $p = 0,5976$ ).

*Behandling af influenza hos børn:* I et studie med i øvrigt raske børn (65 % influenzasmittede) i alderen 1 til 12 år (gennemsnit: 5,3 år), som havde feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ) plus enten hoste eller forkølelse var 67 % af de influenza-positive patienter smittet med influenza A og 33 % med influenza B. Behandling med oseltamivir påbegyndt senest 48 timer efter symptomstart, nedsatte tiden indtil helbredelse af sygdommen signifikant (defineret som samtidig mildning af hoste, forstoppet næse, feber og forældrenes rapportering om barnets tilbagevenden til normalt helbred og normal aktivitet) med 1,5 dag (95 % konfidensinterval: 0,6 – 2,2 dage:  $p < 0,0001$ ), sammenlignet med placebo. Oseltamivir nedsatte incidensen af akut otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0013$ ).

Et andet studie fuldførtes hos 334 astmatiske børn i alderen 6 til 12 år, af hvilke 53,6 % var smittet med influenza. I oseltamivirgruppen nedsattes den mediane sygdomsvarighed ikke signifikant. Efter 6 dage (sidste behandlingsdag) øgedes FEV<sub>1</sub> med 10,8 % i oseltamivirgruppen sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen ( $p = 0,0148$ ).

*Behandling af influenza B:* I alt 15 % af den influenza-positive population havde influenza B. I de enkelte studier spændte hyppigheden fra 1 – 33 %. Den mediane sygdomsvarighed hos de influenza B inficerede patienter var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne i de enkelte studier. Data fra 504 patienter med influenza B fra alle studier blev sammenlagt til analyse. Sammenlignet med placebo, nedsatte oseltamivir tiden til mildning af alle symptomer med 0,7 dage (95 % konfidensinterval: 0,1 – 1,6 dage,  $p = 0,022$ ) og varigheden af feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), hoste og forkølelse med en dag (95 % konfidensinterval: 0,4 – 1,7 dage,  $p < 0,001$ ).

#### *Forebyggelse af influenza*

Effekten af oseltamivir mht. forebyggelse af naturligt optrædende influenza er påvist i et forebyggelsesstudie med husstande udsat for smitte og i to profylaktiske sæsonstudier. Den primære effektparameter i alle studierne var incidensen af laboratoriebekræftet influenza. Virulensen af influenzaepidemier kan ikke forudsiges og varierer i et område og fra sæson til sæson, hvorfor ”number needed to treat”, som skal behandles for at forebygge et influenzatilfælde (NNT), varierer.

*Forebyggelse efter smitte:* I et studie påbegyndtes behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, til personer (12,6 % var vaccinerede imod influenza), der havde haft kontakt til personer med symptomer på influenza, som var startet indenfor 2 dage. Behandlingen fortsattes i syv dage. Influenza blev bekræftet hos 163 af 377 personer med symptomer på influenza. Oseltamivir nedsatte signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos de personer, som havde haft kontakt med personer med bekræftet influenza fra 24/200 (12 %) i placebogruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 6 - 16,  $p \leq 0,0001$ ]). Number needed to treat (NNT) i kontakt med ægte influenzatilfælde var

10 (95 % konfidensinterval: 9-12) og 16 (95 % konfidensinterval: 15-19) i hele populationen (ITT), uanset infektionsstatus hos kontaktpersonerne.

Effekten af oseltamivir ved forebyggelse af naturligt forekommende influenza er påvist i en post-eksponeringsundersøgelse med husstande udsat for smitte, der inkluderede voksne, unge og børn i alderen 1 til 12 år, både som indeks tilfælde og som familiekontakter. Den primære effektparameter for denne undersøgelse var forekomst af laboratorie-bekræftet klinisk influenza i husstandene. Oseltamivir forebyggelsesbehandling varede i 10 dage. I den samlede population var der en reduktion i forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza i husstande fra 20 % (27/136) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (10/135) i den gruppe, som fik forebyggelsesbehandling (62,7 % reduktion [95 % konfidensinterval 26,0-81,2, p=0,0042]). I husstande med influenzasmittede indekstilfælde var der en reduktion i forekomsten af influenza fra 26 % (23/89) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 11 % (9/84) i den gruppe, der fik forebyggelsesbehandling (58,5 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,6-79,6, p=0,0114]).

Ifølge undergruppe analyser af børn i 1-12 års alderen blev forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza signifikant reduceret fra 19 % (21/111) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (7/104) i gruppen, der fik forebyggelsesbehandling (64,4 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,8-85,0, p=0,0188]).

Blandt børn, som ikke allerede havde spredt virus ved baseline, reduceredes forekomsten af laboratorie-bekræftet klinisk influenza fra 21 % (15/70) i gruppen, som ikke modtog forebyggelsesbehandling til 4 % (2/47) i gruppen, som modtog forebyggelsesbehandling (80,1 % reduktion [95 % konfidensinterval 22,0-94,9, p=0,0206]). NNT for den samlede pædiatriske population var 9 (95 % konfidensinterval 7-24) og 8 (95 % konfidensinterval 6, øvre grænse kan ikke estimeres) i henholdsvis den samlede population (ITT) og i pædiatriske kontakter af inficerede indekstilfælde (ITTII).

*Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:* I en sammenlagt analyse af to andre studier hos ikke vaccinerede, i øvrigt raske voksne nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, under en influenzaepidemi signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos ikke-vaccinerede, i øvrigt raske voksne, fra 25/519 (4,8 %) i placebogruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [konfidensinterval 1,6 - 5,7, p = 0,0006]). NNT i dette studie var 28 (95 % konfidensinterval: 24-50).

I et studie hos ældre beboere i plejehjem, hvoraf 80 % blev vaccineret i studieperioden, nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, signifikant hyppigheden af klinisk influenza fra 12/272 (4,4 %) i placebogruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % konfidensinterval 1,5 - 6,6, p=0,0015]). NNT i dette studie var 25 (95 % konfidensinterval: 23-62).

Der er ikke udført specifikke studier om reduktion af risikoen for komplikationer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

Efter oral administration af oseltamivirphosphat (prodrug) absorberes oseltamivir hurtigt fra gastrointestinalkanalen og omdannes i stor udstrækning, overvejende af hepatiske esteraser, til den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Mindst 75 % af en oral dosis når den systemiske cirkulation som den aktive metabolit. Eksponeringen for prodrug er mindre end 5 % i forhold til den aktive metabolit. Plasmakoncentrationen af både prodrug og den aktive metabolit er proportional med dosis og påvirkes ikke af indtagelse sammen med mad.

### *Distribution*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i steady state af oseltamivircarboxylat er ca. 23 liter, et volumen som er ækvivalent med ekstracellulærvæsken. Oseltamivircarboxylat fordeles hurtigt og effektivt til alle steder for replikation af influenza virus.

Bindingen af oseltamivircarboxylat til human plasmaprotein er ubetydelig (ca. 3 %).

### *Metabolisme*

Osetamivir omdannes overvejende til osetamivircarboxylat af esteraser som fortrinsvis findes i leveren. *In vitro*-studier har vist at hverken osetamivir eller den aktive metabolit er substrat for eller hæmmer af cytokrom P450- isoenzymer. Data fra dyreforsøg tyder på, at osetamivir ikke inducerer cytokrom P450 – isoenzymer. *In vivo* er der ikke identificeret fase 2 konjugater af nogen af stofferne.

### *Elimination*

Absorberet osetamivir elimineres primært (> 90 %) ved omdannelse til osetamivircarboxylat. Det metaboliseres ikke yderligere og udskilles i urinen. Peak-plasmakoncentrationerne af osetamivir carboxylat falder med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøgspersoner. Den aktive metabolit elimineres fuldstændigt ved renal udskillelse. Den renale clearance (18,8 l/time) er større end den glomerulære filtration (7,5 l/time). Det tyder på at der udover den glomerulære filtration også finder en tubulær sekretion sted. Mindre end 20 % af en oral, radioaktivt markeret dosis udskilles i fæces.

### *Nyreinsufficiens*

Administration af 100 mg osetamivirphosphat to gange daglig i fem dage til patienter med varierende grad af nyreinsufficiens har vist at eksponeringen overfor osetamivircarboxylat er omvendt proportional med nyrefunktionen. Vedrørende doseringen henvises til pkt. 4.2 .

### *Leverinsufficiens*

*In vitro* studier hos patienter med leverinsufficiens har vist at eksponeringen overfor osetamivir ikke kan forventes at øges signifikant, og at eksponeringen overfor den aktive metabolit heller ikke kan forventes at falde signifikant (se pkt. 4.2 ).

### *Ældre*

Eksponeringen overfor den aktive metabolit i steady state, efter sammenlignelige doser osetamivir, var 25 til 35 % højere hos ældre (fra 65 til 78 år) sammenlignet med voksne under 65 år. De observerede halveringstider hos ældre svarede til dem som er set hos unge voksne. På baggrund af eksponeringen og tolerabiliteten af præparatet er justering af dosis ikke nødvendig hos ældre patienter med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens (creatinin-clearance under 30 ml/min.) (se pkt. 4.2 ).

### *Børn*

Osetamivirs farmakokinetik er undersøgt i et enkelt-dosis farmakokinetisk studie med børn i alderen 1 til 16 år. Multipel dosisfarmakokinetik undersøgt hos et mindre antal børn, som indgik i et klinisk effektstudie. Yngre børn udskilte både prodrug'en og dens aktive metabolit hurtigere end voksne, resulterende i en lavere eksponering for en given mg/kg-dosis. Doser på 2 mg/kg giver osetamivircarboxylat-eksponeringer som er sammenlignelige med dem, der opnås hos voksne, som får en enkelt dosis på 75 mg (ca. 1 mg/kg). Osetamivirs farmakokinetik hos børn over 12 år svarer til voksnes.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Resultater fra de konventionelle karcinogene studier på gnavere viste en tendens mod en dosisafhængig øgning i udbredelsen af nogle tumorer, som er typiske for den gnaverrace, der blev anvendt. Betragtes margin for eksponering i forhold til den forventede humane eksponering, ændrer disse resultater ikke på forholdet mellem fordele og ulemper for Tamiflu og dets godkendte indikationer.

Der er udført teratologiske studier på rotte og kanin med doser op til hhv. 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Der blev ikke set effekt på føtal udvikling. I et fertilitetsstudie på rotte med en dosis op til 1500 mg/kg/dag blev der, uanset køn, ikke påvist bivirkninger. I præ- og postnatale studier blev der set forlængelse af fødslen i doser på 1500 mg/kg/dag: sikkerhedsmarginen mellem human eksponering og den højeste uvirksomme dosis hos rotte (500 mg/kg/dag) er en faktor 480 for osetamivir og en faktor 44 for den aktive metabolit. Føtal eksponering hos rotte og kanin var ca. 15 til 20 % af eksponeringen hos moderen.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke, om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i human mælk, men ekstrapolation af data fra dyr estimerer en udskillelse på hhv. 0,01 mg/dag og 0,3 mg/dag.

I en "maximisation" test på marsvin blev der set hudsensibilisering. Ca. 50 % af dyrene, som behandlede med det uformulerede aktive stof fik erytem efter provokation af de testede dyr. Der blev set reversibel irritation af øjnene hos kanin.

I et to-ugers studie på fravænnede rotter medførte en enkeltdosis oseltamivirphosphat på 1000 mg/kg til 7 dage gamle unger dødsfald ledsaget af usædvanlig høj eksponering for prodrug. Imidlertid indtraf der hos fravænnede 14 dage gamle unger efter 2000 mg/kg ingen dødsfald eller andre signifikante effekter. Efter 500 mg/kg administreret 7 til 21 dage *post partum* indtraf der ingen bivirkninger. I et enkelt dosis undersøgelsesstudie af denne observation hos 7-, 14- og 24 dage gamle rotter resulterede en dosis på 1000 mg/kg i en prodrug eksponering i hjernen, der antydede henholdsvis 1500-, 650- og 2 gange eksponeringen fundet i hjernen hos voksne (42 dage gamle) rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Kapselindhold:*

Prægelatineret stivelse (udvundet af majsstivelse)

Talcum

Povidon

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

#### *Kapselskallen:*

Gelatine

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### *Det påtrykte blæk:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD og C Blue 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En pakning indeholder 10 kapsler i en triplex blisterpakke (PVC/PE/PVDC, forsejlet med aluminiumfolie).

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2007

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 45 mg hårde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 45 mg oseltamivir.  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

De hårde kapsler består af en grå, ugenomsigtig krop, påtrykt "ROCHE" og en grå, ugenomsigtig hætte, påtrykt "45 mg". Påtrykningerne er blå.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Behandling af influenza*

Til patienter, som er 1 år eller ældre, med typiske symptomer på influenza når der er influenza i området. Der er påvist effekt hos patienter, hos hvem behandlingen er påbegyndt indenfor to dage efter symptomernes start. Denne indikation baserer sig på kliniske studier på naturligt optrædende influenza, hvor den dominerende infektion var influenza A (se pkt. 5.1).

#### *Forebyggelse af influenza*

- hos personer, som er 1 år eller ældre, og som har været udsat for smitte af en person med klinisk diagnosticeret influenza, hvis der er influenza i området.
- Den korrekte anvendelse af Tamiflu til forebyggelse af influenza skal afgøres fra patient til patient på grundlag af omstændighederne og den population, som har brug for beskyttelse. Undtagelsesvis (fx i tilfælde af en blanding af cirkulerende virusstammer og virusstammer fra vaccine, og i en pandemisk situation) kan sæsonmæssig forebyggelse hos personer, som er 1 år eller ældre, overvejes.

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination.

Anvendelsen af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse af influenza skal besluttes på grundlag af de officielle rekommendationer. Der skal tages højde for kendskab til karakteristikkene af de cirkulerende influenzavira og sygdommens indflydelse i forskellige geografiske områder og på forskellige patientpopulationer ved beslutninger vedrørende brug af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tamiflu-kapsler og Tamiflu-suspension er bioækvivalente formuleringer, og en 75 mg dosis kan gives enten som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel + en 45 mg kapsel eller
- en 30 mg dosis + en 45 mg dosis af suspensionen.

Voksne, unge eller børn (> 40 kg), som ikke kan sluge kapslerne, kan tage en tilsvarende dosis som Tamiflu-suspension.

Tamiflu bør ikke bruges til børn, der er under 1 år, på grund af utilstrækkelige data for sikkerhed og effekt (se pkt. 5.3).

#### *Behandling af influenza*

Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt indenfor de første to dage efter influenzasyntomernes start.

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede orale dosis er 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

Følgende vægtjusterede doser anbefales:

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 5 dage</b>
≤ 15 kg	30 mg to gange daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg to gange daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg to gange daglig
> 40 kg	75 mg to gange daglig

Børn, som vejer mere end 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan behandles med en voksendosis på 75 mg to gange daglig i 5 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension.

#### *Forebyggelse af influenza*

##### Forebyggelse efter udsættelse for smitte

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza efter tæt kontakt med smittede personer er 75 mg oseltamivir en gang daglig i 10 dage. Hos en smittet person skal behandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, senest to dage efter udsættelsen for smitte.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

De anbefalede forebyggende doser af Tamiflu efter smitte er:

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 10 dage</b>
≤ 15 kg	30 mg én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg én gang daglig
> 40 kg	75 mg én gang daglig

Børn, der vejer > 40 kg og som kan sluge kapsler, kan som forebyggende behandling også tage 75 mg kapsler én gang daglig i 10 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension.

##### Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:

Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza, når der er udbrudt influenza i befolkningen, er 75 mg oseltamivir en gang daglig i op til 6 uger.

#### Særlige populationer

##### *Leverinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens, hverken til behandling eller forebyggelse. Der er ikke foretaget studier af børn med leversygdomme.

##### *Nyreinsufficiens*

Behandling af influenza: Justering af dosis anbefales til voksne patienter med svær nyreinsufficiens. De anbefalede doser fremgår af nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg to gange daglig
> 10 til ≤30 (ml/min)	75 mg en gang daglig eller 30 mg suspension to gange daglig eller 30 mg kapsler to gange daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

*Forebyggelse af influenza:* Justering af dosis anbefales hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens som beskrevet i nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til forebyggelse</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg hver anden dag eller 30 mg suspension en gang daglig eller 30 mg kapsel en gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

#### *Ældre*

Med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens er justering af dosis ikke nødvendig.

#### *Børn*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosis anbefalinger.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Osetamivir er kun effektivt overfor sygdom forårsaget af influenzavirus. Der er ikke tegn på effekt af osetamivir ved sygdomme forårsaget af andet end influenzavirus.

Osetamivirs sikkerhed og effekt til behandling og forebyggelse af influenza er ikke dokumenteret hos børn under 1 år (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke data om osetamivirs sikkerhed og effekt hos patienter med alvorlige eller ustabile sygdomme, hos hvem der er overhængende risiko for hospitalsindlæggelse.

Sikkerhed og effekt af osetamivir er ikke dokumenteret hos immunkompromitterede patienter, hverken ved behandling eller forebyggelse af influenza.

Effekten af osetamivir til behandling af patienter med kroniske hjertesygdomme og/eller åndedrætssygdomme er ikke dokumenteret. Der var ingen forskel i hyppighed af komplikationer mellem behandlingsgruppen og placebogruppen hos denne population (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination. Anvendelse af Tamiflu bør ikke påvirke den årlige vaccination imod influenza. Beskyttelsen imod influenza varer kun så længe som der gives Tamiflu. Det bør derfor kun anvendes til behandling og forebyggelse af influenza, når der er pålidelige epidemiologiske data, som tyder på, at der er influenza i området.

### *Svær nyreinsufficiens*

Dosisjustering er nødvendig både ved behandling og forebyggelse hos patienter med svær nyreinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelige kliniske data hos børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Osetamivirs farmakokinetiske egenskaber, såsom lav proteinbinding og metabolisme, som er uafhængige af CYP450 og glucuronidasesystemer (se pkt. 5.2), tyder på, at signifikante lægemiddelinteraktioner via disse mekanismer er usandsynlige. Dosisjustering er ikke nødvendigt, når osetamivir gives sammen med probenecid til patienter med normal nyrefunktion. Samtidig indtagelse af probenecid, en potent hæmmer af den renale tubulære sekretions anioniske udskillelsesvej, medfører en stigning af eksponeringen for osetamivirs aktive metabolit til ca. det dobbelte. Osetamivir har ingen kinetisk interaktion med amoxicillin, som udskilles via den samme udskillelsesvej, hvilket tyder på, at osetamivirs interaktion med denne udskillelsesvej er ringe. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner som involverer kompetitiv konkurrence om den renale tubulære sekretion er usandsynlige på grund af den kendte sikkerhedsmargin for de fleste af disse stoffer, den aktive metabolits eliminationskarakteristika (glomerulær filtration og anionisk tubulær sekretion) og kapaciteten af disse udskillelsesveje. Der skal dog iagttages forsigtighed når osetamivir ordineres til patienter, som samtidigt tager lægemidler med lille terapeutisk bredde, som udskilles via den samme mekanisme (fx chlorpropamid, methotrexat og phenylbutazon). Der er ikke set farmakokinetisk interaktion mellem osetamivir eller dets hovedmetabolitter, når osetamivir gives samtidig med paracetamol, acetylsalicylsyre, cimetidin eller antacida (magnesium- og aluminiumhydroxid og calciumkarbonat).

## **4.6 Graviditet og amning**

Der er ikke tilstrækkelige data om anvendelsen af osetamivir hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryonal/føtal eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Osetamivir bør ikke anvendes under graviditet medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Hos diegivende rotter udskilles osetamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke om osetamivir eller den aktive metabolit udskilles i modermælk. Osetamivir bør kun anvendes under amning, hvis moderens potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ammede barn.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Tamiflu har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Den samlede sikkerhedsprofil for Tamiflu er baseret på data fra kliniske studier omfattende 2107 voksne og 1032 børn behandlet for influenza, og på data fra kliniske studier med over 2914 voksne og 99 børn, som fik Tamiflu til forebyggelse af influenza.

Hos voksne var de hyppigste bivirkninger opkastning og kvalme i behandlingsstudierne og kvalme og hovedpine i forebyggelsesstudierne. De fleste af disse bivirkninger blev kun rapporteret en enkelt gang, enten på første eller anden behandlingsdag, og forsvandt spontant i løbet af 1-2 dage. Den hyppigste bivirkning hos børn var opkastning.

Bivirkningerne som fremgår af nedenstående tabel, opdeles i følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ukendt (kan ikke vurderes ud fra foreliggende data). Bivirkningerne er grupperet i tilhørende kategorier i tabellen ud fra samlede analyser fra kliniske studier. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er, og de alvorligste bivirkninger er anført først.

*Behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge:*

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen) i studier, som har undersøgt Tamiflu til behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge eller fra overvågning efter markedsføringen.**

Systemorganklasse <i>Frekvensgruppe</i> Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Forebyggelse	
	Oseltamivir 75 mg 2 gange daglig (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1 gang daglig (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Bronkitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektioner i øvre luftveje	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiske forstyrrelser</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Nervesystemet</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Hovedpine	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Almindelig:</i>				
Insomni	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Ikke almindelig:</i>				
Kramper <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Hoste	1 %	1 %	6 %	6 %
Næseflåd	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Kvalme <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Almindelig:</i>				
Opkastning <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Mavesmerter	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Dermatitis <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Udslæt <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nældefeber <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>b</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Almene symptomer</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Svimmelhed	2 %	3 %	2 %	2 %
Træthed	1 %	1 %	8 %	8 %
Smerte	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Dette er hændelser, som er blevet identificeret ved overvågning efter markedsføringen. De er ikke rapporteret i de samlede kliniske studier, med de frekvenser, som angives i tabellen ovenfor.

<sup>b</sup> Forsøgspersoner som oplevede kvalme alene; udelukker forsøgspersoner som oplevede kvalme i forbindelse med opkastning.

<sup>c</sup> Forskellen mellem placebo og oseltamivir grupperne var statistisk signifikant.

Behandling og forebyggelse af influenza hos børn:

Nedenstående tabel viser de hyppigst rapporterede bivirkninger i pædiatriske kliniske forsøg.

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen i behandlingsstudierne og  $\geq 10\%$  i oseltamivir-guppen i forebyggelsesstudiet) i børn.**

Systemorganklasse <i>Frekvensgruppe</i> Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Behandling	Forebyggelse <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 gange daglig (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> <i>Almindelig:</i>				
Lungebetændelse	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blod og lymfesystem</b> <i>Almindelig:</i>				
Lymfeknudesvulst	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> <i>Almindelig:</i>				
Astma (inkl. forværret)	4 %	4 %	0 %	1 %
Næseblod	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b> <i>Meget almindelig:</i>				
Opkastning	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Almindelig:</i>				
Kvalme	3 %	4 %	6 %	4 %
Mavesmerter	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Øjne</b> <i>Almindelig:</i>				
Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b> <i>Almindelig:</i>				
Ørelidelser <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Trommehindeligelser	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud og subkutane væv</b> <i>Almindelig:</i>				
Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Forebyggelsesstudiet indeholdt ikke en placebo-arm, d.v.s. det var et ikke-kontrolleret studie.

<sup>b</sup> Enhedsdosis = vægtbaseret dosering (se pkt. 4.2).

<sup>c</sup> Patienterne oplevede ømhed og smerte i øret.

Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn med tidligere eksisterende astma kvalitativt til bivirkningsprofilen hos i øvrigt raske børn.

Yderligere data fra post-marketing overvågning omkring udvalgte alvorlige bivirkninger:

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Ukendt frekvens: Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

### *Psykiske forstyrrelser og nervesystemet*

Ukendt frekvens: Influenza kan medføre forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som inkluderer tilfælde så som hallucinationer, delirium og abnorm adfærd og som i visse tilfælde er endt fatalt. Hændelserne kan stamme fra tilfælde med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlys alvorlig sygdom.

Hos influenzapatienter, som fik Tamiflu, er der rapporteret om postmarketing tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

### *Øjne*

Ukendt frekvens: Synsforstyrrelser.

### *Hjerte*

Ukendt frekvens: Hjerterytmie.

### *Gastrointestinale forstyrrelser*

Ukendt frekvens: Gastrointestinal blødning og blødende colitis.

### *Lever og galdeveje*

Ukendt frekvens: Der er set meget sjældne tilfælde af lidelser i lever-galdesystemet, herunder hepatitis og forhøjede leverenzymmer hos patienter med influenzalignende sygdom. Disse tilfælde inkluderer fatal, fulminant hepatitis/leversvigt.

### *Hud og subkutane væv*

Ukendt frekvens: Alvorlige hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og angioneurotisk ødem.

### *Yderligere information omkring specifikke populationer:*

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhedspopulationen af de ældre forsøgspersoner, som fik oseltamivir eller placebo, sammenlignet med voksenpopulationen i alderen op til 65 år.

Bivirkningsprofilen hos unge og patienter med kronisk hjerte- og/eller luftvejssygdom svarede kvalitativt til bivirkningsprofilen hos raske yngre voksne.

## **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. De forventede akutte overdoseringssymptomer er kvalme, med eller uden ledsagende opkastning, og svimmelhed. I tilfælde af overdosering skal patienterne stoppe behandlingen. Der kendes ingen specifik antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiviralt middel ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirphosphat er et prodrug for den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Den aktive metabolit er en selektiv hæmmer af influenzavirus-neuraminidaseenzymet som er glycoproteiner, der

findes på virusoverfladen. Den virale neuraminidaseaktivitet er vigtig både for viral indgang i uinficerede celler og for frigørelsen af de nydannede viruspartikler fra inficerede celler og for den videre spredning af det infektiøse virus i kroppen.

Oseltamivircarboxylat hæmmer influenza A og B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirphosphat hæmmer influenzavirus infektion og replikation *in vitro*. Oseltamivir oralt hæmmer replikation og patogenicitet af influenzavirus A og B *in vivo* i dyremodeller for influenzainfektion efter antiviral eksponering svarende til 75 mg to gange daglig til mennesker.

Oseltamivirs antivirale aktivitet overfor influenza A og B blev støttet af eksperimentelle provokationsstudier hos raske, frivillige forsøgspersoner.

IC50-værdierne for neuraminidase fra klinisk isoleret influenza A spændte fra 0,1 nM til 1,3 nM, og for influenza B var den 2,6 nM. IC50-værdier op til en median på 8,5nM, for influenza B er observeret i publicerede forsøg.

#### *Nedsat følsomhed for viral neuraminidase*

Der har ikke været evidens for udvikling af lægemiddelresistens i forbindelse med anvendelsen af Tamiflu i kliniske undersøgelser udført til dags dato i post-eksponering (7 dage), post-eksponering i husstandsgrupper (10 dage) og sæsonbestemt (42 dage) forebyggelse af influenza.

Risikoen for udvikling af influenzavira med nedsat følsomhed eller reel resistens over for oseltamivir er blevet undersøgt gennem Roche-sponsorerede kliniske studier. Alle patienter var midlertidige bærere af oseltamivir-resistent virus, nedbrød virus normalt og udviste ingen klinisk forværring.

Patientpopulation	Patienter med resistensmutationer %	
	Fænotype*	Geno-og fænotype *
Voksne og unge	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
Børn (1-12 år)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

\* Fuld genotypetestning blev ikke udført i alle forsøg.

Andelen af resistensudvikling kan være højere i de yngste aldersgrupper og hos immunsupprimerede patienter. Oseltamivir-resistente vira, isoleret fra oseltamivirbehandlede patienter og oseltamivir-resistente laboriestammer af influenzavira har mutationer i N1- og N2-neuraminidaser. Virale resistensmutationer er ofte subtype-specifikke (gælder også for dem, der er fundet i H5N1-varianter).

Naturligt forekommende mutationer i influenza A/H1N1-virus med reduceret modtagelighed over for oseltamivir *in vitro* er set hos patienter, som baseret på den rapporterede information, ikke har været udsat for oseltamivir. Graden af reduceret modtagelighed over for oseltamivir og prævalensen af sådanne vira, forekommer at variere sæsonmæssigt og geografisk.

#### *Behandling af influenzainfektion*

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdomme forårsaget af influenzavirus. Der præsenteres derfor kun statistiske analyser for influenzasmittede patienter. I den samlede behandlingspopulation, som omfattede både influenza-positive – og negative personer, reduceredes den primære effekt proportionalt med antallet af ikke smittede personer (ITT). I den samlede behandlingspopulation blev influenza bekræftet hos 67 % (spændvidde: 46 % - 74 %) af de rekrutterede patienter. Af de ældre patienter var 64 % influenza-positive og af de der havde kronisk hjerte- og/eller luftvejslidelse var 62 % influenza-positive. Der rekrutteredes kun patienter til behandlingsstudierne i fase III i den periode, hvor der var influenza i lokalområdet.

Voksne og unge, som var 13 år eller ældre: Patienterne var valgbare, hvis de meldte sig senest 36 timer efter symptomerne var begyndt, havde feber  $\geq 37,8$  ° C, ledsaget af mindst et respiratorisk symptom (hoste, nasale symptomer eller ondt i halsen) og mindst et systemisk symptom (myalgi, kulderystelser/sveden, utilpashed, træthed eller hovedpine). I en samlet analyse af alle influenza-positive voksne og unge (N = 2413), som indgik i behandlingsstudierne nedsatte 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage den mediane influenzavarighed med ca. en dag fra 5,2 dage (95 %

konfidensinterval: 4,9 – 5,5 dage) i placebogruppen til 4,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,0 – 4,4 dage,  $p \leq 0,0001$ ).

Antallet af patienter, som udviklede specificerede komplikationer i de nedre luftveje (hovedsageligt bronkitis), og som behandlede med antibiotika, nedsattes fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i oseltamivirgruppen ( $p \leq 0,0012$ ).

*Behandling af influenza i høj-risiko populationer:* Den mediane sygdomsvarighed hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) og hos patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme, som fik 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage, nedsattes ikke signifikant. Den samlede varighed af feber nedsattes med en dag i de grupper, som fik oseltamivir. Hos ældre, influenza-positive patienter nedsatte oseltamivir signifikant hyppigheden af specificerede nedre luftvejskomplikationer (hovedsageligt bronkitis), som behandlede med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0156$ ).

Hos influenza-positive patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme var den samlede hyppighed af komplikationer i de nedre luftveje (hovedsagelig bronkitis) behandlet med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i Tamiflugruppen ( $p = 0,5976$ ).

*Behandling af influenza hos børn:* I et studie med i øvrigt raske børn (65 % influenzasmittede) i alderen 1 til 12 år (gennemsnit: 5,3 år), som havde feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ) plus enten hoste eller forkølelse var 67 % af de influenza-positive patienter smittet med influenza A og 33 % med influenza B. Behandling med oseltamivir påbegyndt senest 48 timer efter symptomstart, nedsatte tiden indtil helbredelse af sygdommen signifikant (defineret som samtidig mildning af hoste, forstoppet næse, feber og forældrenes rapportering om barnets tilbagevenden til normalt helbred og normal aktivitet) med 1,5 dag (95 % konfidensinterval: 0,6 – 2,2 dage:  $p < 0,0001$ ), sammenlignet med placebo. Oseltamivir nedsatte incidensen af akut otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0013$ ).

Et andet studie fuldførtes hos 334 astmatiske børn i alderen 6 til 12 år, af hvilke 53,6 % var smittet med influenza. I oseltamivirgruppen nedsattes den mediane sygdomsvarighed ikke signifikant. Efter 6 dage (sidste behandlingsdag) øgedes FEV<sub>1</sub> med 10,8 % i oseltamivirgruppen sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen ( $p = 0,0148$ ).

*Behandling af influenza B:* I alt 15 % af den influenza-positive population havde influenza B. I de enkelte studier spændte hyppigheden fra 1 – 33 %. Den mediane sygdomsvarighed hos de influenza B inficerede patienter var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne i de enkelte studier. Data fra 504 patienter med influenza B fra alle studier blev sammenlagt til analyse. Sammenlignet med placebo, nedsatte oseltamivir tiden til mildning af alle symptomer med 0,7 dage (95 % konfidensinterval: 0,1 – 1,6 dage,  $p = 0,022$ ) og varigheden af feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), hoste og forkølelse med en dag (95 % konfidensinterval: 0,4 – 1,7 dage,  $p < 0,001$ ).

#### *Forebyggelse af influenza*

Effekten af oseltamivir mht. forebyggelse af naturligt optrædende influenza er påvist i et forebyggelsesstudie med husstande udsat for smitte og i to profylaktiske sæsonstudier. Den primære effektparameter i alle studierne var incidensen af laboratoriebekræftet influenza. Virulensen af influenzaepidemier kan ikke forudsiges og varierer i et område og fra sæson til sæson, hvorfor ”number needed to treat”, som skal behandles for at forebygge et influenzatilfælde (NNT), varierer.

*Forebyggelse efter smitte:* I et studie påbegyndtes behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, til personer (12,6 % var vaccinerede imod influenza), der havde haft kontakt til personer med symptomer på influenza, som var startet indenfor 2 dage. Behandlingen fortsattes i syv dage. Influenza blev bekræftet hos 163 af 377 personer med symptomer på influenza. Oseltamivir nedsatte signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos de personer, som havde haft kontakt med personer med bekræftet influenza fra 24/200 (12 %) i placebogruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 6 - 16,  $p \leq 0,0001$ ]). Number needed to treat (NNT) i kontakt med ægte influenzatilfælde var

10 (95 % konfidensinterval: 9-12) og 16 (95 % konfidensinterval: 15-19) i hele populationen (ITT), uanset infektionsstatus hos kontaktpersonerne.

Effekten af oseltamivir ved forebyggelse af naturligt forekommende influenza er påvist i en post-eksponeringsundersøgelse med husstande udsat for smitte, der inkluderede voksne, unge og børn i alderen 1 til 12 år, både som indeks tilfælde og som familiekontakter. Den primære effektparameter for denne undersøgelse var forekomst af laboratorie-bekræftet klinisk influenza i husstandene. Oseltamivir forebyggelsesbehandling varede i 10 dage. I den samlede population var der en reduktion i forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza i husstande fra 20 % (27/136) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (10/135) i den gruppe, som fik forebyggelsesbehandling (62,7 % reduktion [95 % konfidensinterval 26,0-81,2, p=0,0042]). I husstande med influenzasmittede indekstilfælde var der en reduktion i forekomsten af influenza fra 26 % (23/89) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 11 % (9/84) i den gruppe, der fik forebyggelsesbehandling (58,5 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,6-79,6, p=0,0114]).

Ifølge undergruppe analyser af børn i 1-12 års alderen blev forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza signifikant reduceret fra 19 % (21/111) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (7/104) i gruppen, der fik forebyggelsesbehandling (64,4 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,8-85,0, p=0,0188]).

Blandt børn, som ikke allerede havde spredt virus ved baseline, reduceredes forekomsten af laboratorie-bekræftet klinisk influenza fra 21 % (15/70) i gruppen, som ikke modtog forebyggelsesbehandling til 4 % (2/47) i gruppen, som modtog forebyggelsesbehandling (80,1 % reduktion [95 % konfidensinterval 22,0-94,9, p=0,0206]). NNT for den samlede pædiatriske population var 9 (95 % konfidensinterval 7-24) og 8 (95 % konfidensinterval 6, øvre grænse kan ikke estimeres) i henholdsvis den samlede population (ITT) og i pædiatriske kontakter af inficerede indekstilfælde (ITTII).

*Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:* I en sammenlagt analyse af to andre studier hos ikke vaccinerede, i øvrigt raske voksne nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, under en influenzaepidemi signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos ikke-vaccinerede, i øvrigt raske voksne, fra 25/519 (4,8 %) i placebogruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [konfidensinterval 1,6 - 5,7, p = 0,0006]). NNT i dette studie var 28 (95 % konfidensinterval: 24-50).

I et studie hos ældre beboere i plejehjem, hvoraf 80 % blev vaccineret i studieperioden, nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, signifikant hyppigheden af klinisk influenza fra 12/272 (4,4 %) i placebogruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % konfidensinterval 1,5 - 6,6, p=0,0015]). NNT i dette studie var 25 (95 % konfidensinterval: 23-62).

Der er ikke udført specifikke studier om reduktion af risikoen for komplikationer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

Efter oral administration af oseltamivirphosphat (prodrug) absorberes oseltamivir hurtigt fra gastrointestinalkanalen og omdannes i stor udstrækning, overvejende af hepatiske esteraser, til den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Mindst 75 % af en oral dosis når den systemiske cirkulation som den aktive metabolit. Eksponeringen for prodrug er mindre end 5 % i forhold til den aktive metabolit. Plasmakoncentrationen af både prodrug og den aktive metabolit er proportional med dosis og påvirkes ikke af indtagelse sammen med mad.

### *Distribution*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i steady state af oseltamivircarboxylat er ca. 23 liter, et volumen som er ækvivalent med ekstracellulærvæsken. Oseltamivircarboxylat fordeles hurtigt og effektivt til alle steder for replikation af influenza virus.

Bindingen af oseltamivircarboxylat til human plasmaprotein er ubetydelig (ca. 3 %).

### *Metabolisme*

Osetamivir omdannes overvejende til osetamivircarboxylat af esteraser som fortrinsvis findes i leveren. *In-vitro*-studier har vist at hverken osetamivir eller den aktive metabolit er substrat for eller hæmmer af cytokrom P450- isoenzymer. Data fra dyreforsøg tyder på, at osetamivir ikke inducerer cytokrom P450 – isoenzymer. *In vivo* er der ikke identificeret fase 2 konjugater af nogen af stofferne.

### *Elimination*

Absorberet osetamivir elimineres primært (> 90 %) ved omdannelse til osetamivircarboxylat. Det metaboliseres ikke yderligere og udskilles i urinen. Peak-plasmakoncentrationerne af osetamivir carboxylat falder med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøgspersoner. Den aktive metabolit elimineres fuldstændigt ved renal udskillelse. Den renale clearance (18,8 l/time) er større end den glomerulære filtration (7,5 l/time). Det tyder på at der udover den glomerulære filtration også finder en tubulær sekretion sted. Mindre end 20 % af en oral, radioaktivt markeret dosis udskilles i fæces.

### *Nyreinsufficiens*

Administration af 100 mg osetamivirphosphat to gange daglig i fem dage til patienter med varierende grad af nyreinsufficiens har vist at eksponeringen overfor osetamivircarboxylat er omvendt proportional med nyrefunktionen. Vedrørende doseringen henvises til pkt. 4.2 .

### *Leverinsufficiens*

*In vitro* studier hos patienter med leverinsufficiens har vist at eksponeringen overfor osetamivir ikke kan forventes at øges signifikant, og at eksponeringen overfor den aktive metabolit heller ikke kan forventes at falde signifikant (se pkt. 4.2 ).

### *Ældre*

Eksponeringen overfor den aktive metabolit i steady state, efter sammenlignelige doser osetamivir, var 25 til 35 % højere hos ældre (fra 65 til 78 år) sammenlignet med voksne under 65 år. De observerede halveringstider hos ældre svarede til dem som er set hos unge voksne. På baggrund af eksponeringen og tolerabiliteten af præparatet er justering af dosis ikke nødvendig hos ældre patienter med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens (creatinin-clearance under 30 ml/min.) (se pkt. 4.2 ).

### *Børn*

Osetamivirs farmakokinetik er undersøgt i et enkelt dosis farmakokinetisk studie med børn i alderen 1 til 16 år. Multipel dosisfarmakokinetik undersøgt hos et mindre antal børn, som indgik i et klinisk effektstudie. Yngre børn udskilte både prodrug'en og dens aktive metabolit hurtigere end voksne, resulterende i en lavere eksponering for en given mg/kg-dosis. Doser på 2 mg/kg giver osetamivircarboxylat-eksponeringer som er sammenlignelige med dem, der opnås hos voksne, som får en enkelt dosis på 75 mg (ca. 1 mg/kg). Osetamivirs farmakokinetik hos børn over 12 år svarer til voksnes.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Resultater fra de konventionelle carcinogene studier på gnavere viste en tendens mod en dosisafhængig øgning i udbredelsen af nogle tumorer, som er typiske for den gnaverrace, der blev anvendt. Betragtes margin for eksponering i forhold til den forventede humane eksponering, ændrer disse resultater ikke på forholdet mellem fordele og ulemper for Tamiflu og dets godkendte indikationer.

Der er udført teratologiske studier på rotte og kanin med doser op til hhv. 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Der blev ikke set effekt på føtal udvikling. I et fertilitetsstudie på rotte med en dosis op til 1500 mg/kg/dag blev der, uanset køn, ikke påvist bivirkninger. I præ- og postnatale studier blev der set forlængelse af fødslen i doser på 1500 mg/kg/dag: sikkerhedsmarginen mellem human eksponering og den højeste uvirksomme dosis hos rotte (500 mg/kg/dag) er en faktor 480 for osetamivir og en faktor 44 for den aktive metabolit. Føtal eksponering hos rotte og kanin var ca. 15 til 20 % af eksponeringen hos moderen.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke, om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i human mælk, men ekstrapolation af data fra dyr estimerer en udskillelse på hhv. 0,01 mg/dag og 0,3 mg/dag.

I en "maximisation" test på marsvin blev der set hudsensibilisering. Ca. 50 % af dyrene, som behandlede med det uformulerede aktive stof fik erytem efter provokation af de testede dyr. Der blev set reversibel irritation af øjnene hos kanin.

I et to-ugers studie på fravænnede rotter medførte en enkeltdosis oseltamivirphosphat på 1000 mg/kg til 7 dage gamle unger dødsfald ledsaget af usædvanlig høj eksponering for prodrug. Imidlertid indtraf der hos fravænnede 14 dage gamle unger efter 2000 mg/kg ingen dødsfald eller andre signifikante effekter. Efter 500 mg/kg administreret 7 til 21 dage *post partum* indtraf der ingen bivirkninger. I et enkelt dosis undersøgelsesstudie af denne observation hos 7-, 14- og 24 dage gamle rotter resulterede en dosis på 1000 mg/kg i en prodrug eksponering i hjernen, der antydede henholdsvis 1500-, 650- og 2 gange eksponeringen fundet i hjernen hos voksne (42 dage gamle) rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Kapselindhold:*

Prægelatineret stivelse (udvundet af majsstivelse)

Talcum

Povidon

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

*Kapselskallen:*

Gelatine

Sort jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

*Det påtrykte blæk:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD og C Blue 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En pakning indeholder 10 kapsler i en triplex blisterpakke (PVC/PE/PVDC, forsejlet med aluminiumfolie).

### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 75 mg hårde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 75 mg oseltamivir. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

De hårde kapsler består af en grå, ugenomsigtig krop, påtrykt ”ROCHE” og en lysegul, ugenomsigtig hætte, påtrykt ”75 mg”. Påtrykningerne er blå.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Behandling af influenza*

Til patienter, som er 1 år eller ældre, med typiske symptomer på influenza når der er influenza i området. Der er påvist effekt hos patienter, hos hvem behandlingen er påbegyndt indenfor to dage efter symptomernes start. Denne indikation baserer sig på kliniske studier på naturligt optrædende influenza, hvor den dominerende infektion var influenza A (se pkt. 5.1).

#### *Forebyggelse af influenza*

- hos personer, som er 1 år eller ældre, og som har været udsat for smitte af en person med klinisk diagnosticeret influenza, hvis der er influenza i området.
- Den korrekte anvendelse af Tamiflu til forebyggelse af influenza skal afgøres fra patient til patient på grundlag af omstændighederne og den population, som har brug for beskyttelse. Undtagelsesvis (fx i tilfælde af en blanding af cirkulerende virusstammer og virusstammer fra vaccine, og i en pandemisk situation) kan sæsonmæssig forebyggelse hos personer, som er 1 år eller ældre, overvejes.

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination.

Anvendelsen af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse af influenza skal besluttes på grundlag af de officielle rekommandationer. Der skal tages højde for kendskab til karakteristikken af de cirkulerende influenzavira og sygdommens indflydelse i forskellige geografiske områder og på forskellige patientpopulationer ved beslutninger vedrørende brug af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tamiflu-kapsler og Tamiflu-suspension er bioækvivalente formuleringer, og en 75 mg dosis kan gives enten som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel + en 45 mg kapsel eller
- en 30 mg dosis + en 45 mg dosis af suspensionen.

Voksne, unge eller børn (> 40 kg), som ikke kan sluge kapslerne, kan tage en tilsvarende dosis som Tamiflu-suspension.

Tamiflu bør ikke bruges til børn, der er under 1 år, på grund af utilstrækkelige data for sikkerhed og effekt (se pkt. 5.3).

#### *Behandling af influenza*

Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt indenfor de første to dage efter influenzasyptomernes start.

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede orale dosis er 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

Se produktresumeeet for Tamiflu-suspension og Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler vedrørende den anbefalede dosis af Tamiflu til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år.

Børn, som vejer mere end 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan behandles med en voksendosis på 75 mg to gange daglig i 5 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension eller Tamiflu 30 mg eller 45 mg kapsler.

#### *Forebyggelse af influenza*

##### Forebyggelse efter udsættelse for smitte

Til unge (13 – 17 år) og voksne: Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza efter tæt kontakt med smittede personer er 75 mg oseltamivir en gang daglig i 10 dage. Hos en smittet person skal behandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, senest to dage efter udsættelsen for smitte.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Der findes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler og en oral suspension.

Se produktresumeeet for Tamiflu-suspension og Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler vedrørende den anbefalede profylaktiske dosis af Tamiflu til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år, som har været udsat for smitte.

Børn, der vejer > 40 kg og som kan sluge kapsler, kan som forebyggende behandling også tage 75 mg kapsler én gang daglig i 10 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension eller Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler.

##### Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:

Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza, når der er udbrudt influenza i befolkningen, er 75 mg oseltamivir en gang daglig i op til 6 uger.

#### Særlige populationer

##### *Leverinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens, hverken til behandling eller forebyggelse. Der er ikke foretaget studier af børn med leversygdomme.

##### *Nyreinsufficiens*

Behandling af influenza: Justering af dosis anbefales til voksne patienter med svær nyreinsufficiens. De anbefalede doser fremgår af nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg to gange daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig eller 30 mg suspension to gange daglig eller 30 mg kapsler to gange daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

*Forebyggelse af influenza:* Justering af dosis anbefales hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens som beskrevet i nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til forebyggelse</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg hver anden dag eller 30 mg suspension en gang daglig eller 30 mg kapsler en gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

#### *Ældre*

Med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens er justering af dosis ikke nødvendig.

#### *Børn*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdom forårsaget af influenzavirus. Der er ikke tegn på effekt af oseltamivir ved sygdomme forårsaget af andet end influenzavirus.

Oseltamivirs sikkerhed og effekt til behandling og forebyggelse af influenza er ikke dokumenteret hos børn under 1 år (se pkt. 5.3 ).

Der foreligger ikke data om oseltamivirs sikkerhed og effekt hos patienter med alvorlige eller ustabile sygdomme, hos hvem der er overhængende risiko for hospitalsindlæggelse.

Sikkerhed og effekt af oseltamivir er ikke dokumenteret hos immunkompromitterede patienter, hverken ved behandling eller forebyggelse af influenza.

Effekten af oseltamivir til behandling af patienter med kroniske hjertesygdomme og/eller åndedrætssygdomme er ikke dokumenteret. Der var ingen forskel i hyppighed af komplikationer mellem behandlingsgruppen og placebogruppen hos denne population (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination. Anvendelse af Tamiflu bør ikke påvirke den årlige vaccination imod influenza. Beskyttelsen imod influenza varer kun så længe som der gives Tamiflu. Det bør derfor kun anvendes til behandling og forebyggelse af influenza, når der er pålidelige epidemiologiske data, som tyder på, at der er influenza i området.

#### *Svær nyreinsufficiens*

Dosisjustering er nødvendig både ved behandling og forebyggelse hos patienter med svær nyreinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelige kliniske data hos børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Oseltamivirs farmakokinetiske egenskaber, såsom lav proteinbinding og metabolisme, som er uafhængige af CYP450 og glucuronidasesystemer (se pkt. 5.2 ), tyder på, at signifikante lægemiddelinteraktioner via disse mekanismer er usandsynlige. Dosisjustering er ikke nødvendigt, når oseltamivir gives sammen med probenecid til patienter med normal nyrefunktion. Samtidig indtagelse

af probenecid, en potent hæmmer af den renale tubulære sekretions anioniske udskillelsesvej, medfører en stigning af eksponeringen for oseltamivirs aktive metabolit til ca. det dobbelte. Oseltamivir har ingen kinetisk interaktion med amoxicillin, som udskilles via den samme udskillelsesvej, hvilket tyder på, at oseltamivirs interaktion med denne udskillelsesvej er ringe. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner som involverer kompetitiv konkurrence om den renale tubulære sekretion er usandsynlige på grund af den kendte sikkerhedsmargin for de fleste af disse stoffer, den aktive metabolits eliminationskarakteristika (glomerulær filtration og anionisk tubulær sekretion) og kapaciteten af disse udskillelsesveje. Der skal dog iagttages forsigtighed når oseltamivir ordineres til patienter, som samtidigt tager lægemidler med lille terapeutisk bredde, som udskilles via den samme mekanisme (fx chlorpropamid, methotrexat og phenylbutazon). Der er ikke set farmakokinetisk interaktion mellem oseltamivir eller dets hovedmetabolitter, når oseltamivir gives samtidig med paracetamol, acetylsalicylsyre, cimetidin eller antacida (magnesium- og aluminiumhydroxid og calciumkarbonat).

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der er ikke tilstrækkelige data om anvendelsen af oseltamivir hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryonal/føtal eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Oseltamivir bør ikke anvendes under graviditet medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i modermælk. Oseltamivir bør kun anvendes under amning, hvis moderens potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ammede barn.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Tamiflu har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Den samlede sikkerhedsprofil for Tamiflu er baseret på data fra kliniske studier omfattende 2107 voksne og 1032 børn behandlet for influenza, og på data fra kliniske studier med over 2914 voksne og 99 børn, som fik Tamiflu til forebyggelse af influenza.

Hos voksne var de hyppigste bivirkninger opkastning og kvalme i behandlingsstudierne og kvalme og hovedpine i forebyggelsesstudierne. De fleste af disse bivirkninger blev kun rapporteret en enkelt gang, enten på første eller anden behandlingsdag, og forsvandt spontant i løbet af 1-2 dage. Den hyppigste bivirkning hos børn var opkastning.

Bivirkningerne som fremgår af nedenstående tabel, opdeles i følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ukendt (kan ikke vurderes ud fra foreliggende data). Bivirkningerne er grupperet i tilhørende kategorier i tabellen ud fra samlede analyser fra kliniske studier. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er, og de alvorligste bivirkninger er anført først.

*Behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge:*

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen) i studier, som har undersøgt Tamiflu til behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge eller fra overvågning efter markedsføringen.**

Systemorganklasse <i>Frekvensgruppe</i> Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Forebyggelse	
	Oseltamivir 75 mg 2 gange daglig (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1 gang daglig (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Bronkitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektioner i øvre luftveje	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiske forstyrrelser</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Nervesystemet</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Hovedpine	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Almindelig:</i>				
Insomni	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Ikke almindelig:</i>				
Kramper <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Hoste	1 %	1 %	6 %	6 %
Næseflåd	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Kvalme <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Almindelig:</i>				
Opkastning <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Mavesmerter	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Dermatitis <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Udslæt <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nældefeber <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>b</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Almene symptomer</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Svimmelhed	2 %	3 %	2 %	2 %
Træthed	1 %	1 %	8 %	8 %
Smerte	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Dette er hændelser, som er blevet identificeret ved overvågning efter markedsføringen. De er ikke rapporteret i de samlede kliniske studier, med de frekvenser, som angives i tabellen ovenfor.

<sup>b</sup> Forsøgspersoner som oplevede kvalme alene; udelukker forsøgspersoner som oplevede kvalme i forbindelse med opkastning.

<sup>c</sup> Forskellen mellem placebo og oseltamivir grupperne var statistisk signifikant.

Behandling og forebyggelse af influenza hos børn:

Nedenstående tabel viser de hyppigst rapporterede bivirkninger i pædiatriske kliniske forsøg.

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen i behandlingsstudierne og  $\geq 10\%$  i oseltamivir-guppen i forebyggelsesstudiet) i børn.**

Systemorganklasse <i>Frekvensgruppe</i> <b>Bivirkning</b>	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Behandling	Forebyggelse <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 gange daglig (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> <i>Almindelig:</i>				
Lungebetændelse	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blod og lymfesystem</b> <i>Almindelig:</i>				
Lymfeknudesvulst	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> <i>Almindelig:</i>				
Astma (inkl. forværret)	4 %	4 %	0 %	1 %
Næseblod	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b> <i>Meget almindelig:</i>				
Opkastning	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Almindelig:</i>				
Kvalme	3 %	4 %	6 %	4 %
Mavesmerter	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Øjne</b> <i>Almindelig:</i>				
Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b> <i>Almindelig:</i>				
Ørelidelser <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Trommehindidelser	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud og subkutane væv</b> <i>Almindelig:</i>				
Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Forebyggelsesstudiet indeholdt ikke en placebo-arm, d.v.s. det var et ikke-kontrolleret studie.

<sup>b</sup> Enhedsdosis = vægtbaseret dosering (se pkt. 4.2).

<sup>c</sup> Patienterne oplevede ømhøhed og smerte i øret.

Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn med tidligere eksisterende astma kvalitativt til bivirkningsprofilen hos i øvrigt raske børn.

Yderligere data fra post-marketing overvågning omkring udvalgte alvorlige bivirkninger:

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Ukendt frekvens: Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

*Psykiske forstyrrelser og nervesystemet*

Ukendt frekvens: Influenza kan medføre forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som inkluderer tilfælde så som hallucinationer, delirium og abnorm adfærd og som i visse tilfælde er endt fatalt. Hændelserne kan stamme fra tilfælde med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlys alvorlig sygdom.

Hos influenzapatienter, som fik Tamiflu, er der rapporteret om postmarketing tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

*Øjne*

Ukendt frekvens: Synsforstyrrelser.

*Hjerte*

Ukendt frekvens: Hjerterytmie.

*Gastrointestinale forstyrrelser*

Ukendt frekvens: Gastrointestinal blødning og blødende colitis.

*Lever og galdeveje*

Ukendt frekvens: Der er set meget sjældne tilfælde af lidelser i lever-galdesystemet, herunder hepatitis og forhøjede leverenzymmer hos patienter med influenzalignende sygdom. Disse tilfælde inkluderer fatal, fulminant hepatitis/leversvigt.

*Hud og subkutane væv*

Ukendt frekvens: Alvorlige hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og angioneurotisk ødem.

Yderligere information omkring specifikke populationer:

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhedspopulationen af de ældre forsøgspersoner, som fik oseltamivir eller placebo, sammenlignet med voksenpopulationen i alderen op til 65 år.

Bivirkningsprofilen hos unge og patienter med kronisk hjerte- og/eller luftvejssygdom svarede kvalitativt til bivirkningsprofilen hos raske yngre voksne.

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. De forventede akutte overdoseringssymptomer er kvalme, med eller uden ledsagende opkastning, og svimmelhed. I tilfælde af overdosering skal patienterne stoppe behandlingen. Der kendes ingen specifik antidot.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiviralt middel ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirphosphat er et prodrug for den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Den aktive metabolit er en selektiv hæmmer af influenzavirus-neuraminidaseenzymet som er glycoproteiner, der findes på virusoverfladen. Den virale neuraminidaseaktivitet er vigtig både for viral indgang i uinficerede celler og for frigørelsen af de nydannede viruspartikler fra inficerede celler og for den videre spredning af det infektiøse virus i kroppen.

Oseltamivircarboxylat hæmmer influenza A og B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirphosphat hæmmer influenzavirus infektion og replikation *in vitro*. Oseltamivir oralt hæmmer replikation og patogenicitet af influenzavirus A og B *in vivo* i dyremodeller for influenzainfektion efter antiviral eksponering svarende til 75 mg to gange daglig til mennesker.

Oseltamivirs antivirale aktivitet overfor influenza A og B blev støttet af eksperimentelle provokationsstudier hos raske, frivillige forsøgspersoner.

IC50-værdierne for neuraminidase fra klinisk isoleret influenza A spændte fra 0,1 nM til 1,3 nM, og for influenza B var den 2,6 nM. IC50-værdier op til en median på 8,5nM, for influenza B er observeret i publicerede forsøg.

#### *Nedsat følsomhed for viral neuraminidase*

Der har ikke været evidens for udvikling af lægemiddelresistens i forbindelse med anvendelsen af Tamiflu i kliniske undersøgelser udført til dags dato i post-eksponering (7 dage), post-eksponering i husstandsgrupper (10 dage) og sæsonbestemt (42 dage) forebyggelse af influenza.

Risikoen for udvikling af influenzavira med nedsat følsomhed eller reel resistens over for oseltamivir er blevet undersøgt gennem Roche-sponsorerede kliniske studier. Alle patienter var midlertidige bærere af oseltamivir-resistent virus, nedbrød virus normalt og udviste ingen klinisk forværring.

Patientpopulation	Patienter med resistensmutationer %	
	Fænotype*	Geno-og fænotype *
Voksne og unge	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
Børn (1-12 år)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

\* Fuld genotypetestning blev ikke udført i alle forsøg.

Andelen af resistensudvikling kan være højere i de yngste aldersgrupper og hos immunsupprimerede patienter. Oseltamivir-resistente vira, isoleret fra oseltamivirbehandlede patienter og oseltamivir-resistente laboriestammer af influenzavira har mutationer i N1- og N2-neuraminidaser. Virale resistensmutationer er ofte subtype-specifikke (gælder også for dem, der er fundet i H5N1-varianter).

Naturligt forekommende mutationer i influenza A/H1N1-virus med reduceret modtagelighed over for oseltamivir *in vitro* er set hos patienter, som baseret på den rapporterede information, ikke har været udsat for oseltamivir. Graden af reduceret modtagelighed over for oseltamivir og prævalensen af sådanne vira, forekommer at variere sæsonmæssigt og geografisk.

#### *Behandling af influenzainfektion*

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdomme forårsaget af influenzavirus. Der præsenteres derfor kun statistiske analyser for influenzasmittede patienter. I den samlede behandlingspopulation, som omfattede både influenza-positive – og negative personer, reduceredes den primære effekt proportionalt med antallet af ikke smittede personer (ITT). I den samlede behandlingspopulation blev influenza bekræftet hos 67 % (spændvidde: 46 % - 74 %) af de rekrutterede patienter. Af de ældre patienter var 64 % influenza-positive og af de der havde kronisk hjerte- og/eller luftvejslidelse var

62 % influenza-positive. Der rekrutteredes kun patienter til behandlingsstudierne i fase III i den periode, hvor der var influenza i lokalområdet.

*Voksne og unge, som var 13 år eller ældre:* Patienterne var valgbare, hvis de meldte sig senest 36 timer efter symptomerne var begyndt, havde feber  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ , ledsaget af mindst et respiratorisk symptom (hoste, nasale symptomer eller ondt i halsen) og mindst et systemisk symptom (myalgi, kulderystelser/sveden, utilpashed, træthed eller hovedpine). I en samlet analyse af alle influenza-positive voksne og unge ( $N = 2413$ ), som indgik i behandlingsstudierne nedsatte 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage den mediane influenzavarighed med ca. en dag fra 5,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,9 – 5,5 dage) i placebogruppen til 4,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,0 – 4,4 dage,  $p \leq 0,0001$ ).

Antallet af patienter, som udviklede specificerede komplikationer i de nedre luftveje (hovedsageligt bronkitis), og som behandlede med antibiotika, nedsattes fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i oseltamivirgruppen ( $p \leq 0,0012$ ).

*Behandling af influenza i høj-risiko populationer:* Den mediane sygdomsvarighed hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) og hos patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme, som fik 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage, nedsattes ikke signifikant. Den samlede varighed af feber nedsattes med en dag i de grupper, som fik oseltamivir. Hos ældre, influenza-positive patienter nedsatte oseltamivir signifikant hyppigheden af specificerede nedre luftvejskomplikationer (hovedsageligt bronkitis), som behandlede med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0156$ ).

Hos influenza-positive patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme var den samlede hyppighed af komplikationer i de nedre luftveje (hovedsagelig bronkitis) behandlet med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i Tamiflugruppen ( $p = 0,5976$ ).

*Behandling af influenza hos børn:* I et studie med i øvrigt raske børn (65 % influenzasmittede) i alderen 1 til 12 år (gennemsnit: 5,3 år), som havde feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ) plus enten hoste eller forkølelse var 67 % af de influenza-positive patienter smittet med influenza A og 33 % med influenza B. Behandling med oseltamivir påbegyndt senest 48 timer efter symptomstart, nedsatte tiden indtil helbredelse af sygdommen signifikant (defineret som samtidig mildning af hoste, forstoppet næse, feber og forældrenes rapportering om barnets tilbagevenden til normalt helbred og normal aktivitet) med 1,5 dag (95 % konfidensinterval: 0,6 – 2,2 dage:  $p < 0,0001$ ), sammenlignet med placebo. Oseltamivir nedsatte incidensen af akut otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0013$ ).

Et andet studie fuldførtes hos 334 astmatiske børn i alderen 6 til 12 år, af hvilke 53,6 % var smittet med influenza. I oseltamivirgruppen nedsattes den mediane sygdomsvarighed ikke signifikant. Efter 6 dage (sidste behandlingsdag) øgedes FEV<sub>1</sub> med 10,8 % i oseltamivirgruppen sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen ( $p = 0,0148$ ).

*Behandling af influenza B:* I alt 15 % af den influenza-positive population havde influenza B. I de enkelte studier spændte hyppigheden fra 1 – 33 %. Den mediane sygdomsvarighed hos de influenza B inficerede patienter var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne i de enkelte studier. Data fra 504 patienter med influenza B fra alle studier blev sammenlagt til analyse. Sammenlignet med placebo, nedsatte oseltamivir tiden til mildning af alle symptomer med 0,7 dage (95 % konfidensinterval: 0,1 – 1,6 dage,  $p = 0,022$ ) og varigheden af feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), hoste og forkølelse med en dag (95 % konfidensinterval: 0,4 – 1,7 dage,  $p < 0,001$ ).

#### *Forebyggelse af influenza*

Effekten af oseltamivir mht. forebyggelse af naturligt optrædende influenza er påvist i et forebyggelsesstudie med husstande udsat for smitte og i to profylaktiske sæsonstudier. Den primære effektparameter i alle studierne var incidensen af laboratoriebekræftet influenza. Virulensen af influenzaepidemier kan ikke forudsiges og varierer i et område og fra sæson til sæson, hvorfor ”number needed to treat”, som skal behandles for at forebygge et influenzatilfælde (NNT), varierer.

*Forebyggelse efter smitte:* I et studie påbegyndtes behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, til personer (12,6 % var vaccinerede imod influenza), der havde haft kontakt til personer med symptomer på influenza, som var startet indenfor 2 dage. Behandlingen fortsattes i syv dage. Influenza blev bekræftet hos 163 af 377 personer med symptomer på influenza. Oseltamivir nedsatte signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos de personer, som havde haft kontakt med personer med bekræftet influenza fra 24/200 (12 %) i placebogruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 6 - 16,  $p \leq 0,0001$ ]). Number needed to treat (NNT) i kontakt med ægte influenzatilfælde var 10 (95 % konfidensinterval: 9-12) og 16 (95 % konfidensinterval: 15-19) i hele populationen (ITT), uanset infektionsstatus hos kontaktpersonerne.

Effekten af oseltamivir ved forebyggelse af naturligt forekommende influenza er påvist i en post-eksponeringsundersøgelse med husstande udsat for smitte, der inkluderede voksne, unge og børn i alderen 1 til 12 år, både som indeks tilfælde og som familiekontakter. Den primære effektparameter for denne undersøgelse var forekomst af laboratorie-bekræftet klinisk influenza i husstandene. Oseltamivir forebyggelsesbehandling varede i 10 dage. I den samlede population var der en reduktion i forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza i husstande fra 20 % (27/136) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (10/135) i den gruppe, som fik forebyggelsesbehandling (62,7 % reduktion [95 % konfidensinterval 26,0-81,2,  $p=0,0042$ ]). I husstande med influenzasmittede indekstilfælde var der en reduktion i forekomsten af influenza fra 26 % (23/89) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 11 % (9/84) i den gruppe, der fik forebyggelsesbehandling (58,5 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,6-79,6,  $p=0,0114$ ]).

Ifølge undergruppe analyser af børn i 1-12 års alderen blev forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza signifikant reduceret fra 19 % (21/111) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (7/104) i gruppen, der fik forebyggelsesbehandling (64,4 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,8-85,0,  $p=0,0188$ ]).

Blandt børn, som ikke allerede havde spredt virus ved baseline, reduceredes forekomsten af laboratorie-bekræftet klinisk influenza fra 21 % (15/70) i gruppen, som ikke modtog forebyggelsesbehandling til 4 % (2/47) i gruppen, som modtog forebyggelsesbehandling (80,1 % reduktion [95 % konfidensinterval 22,0-94,9,  $p=0,0206$ ]). NNT for den samlede pædiatriske population var 9 (95 % konfidensinterval 7-24) og 8 (95 % konfidensinterval 6, øvre grænse kan ikke estimeres) i henholdsvis den samlede population (ITT) og i pædiatriske kontakter af inficerede indekstilfælde (ITTII).

*Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:* I en sammenlagt analyse af to andre studier hos ikke vaccinerede, i øvrigt raske voksne nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, under en influenzaepidemi signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos ikke-vaccinerede, i øvrigt raske voksne, fra 25/519 (4,8 %) i placebogruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [konfidensinterval 1,6 - 5,7,  $p = 0,0006$ ]). NNT i dette studie var 28 (95 % konfidensinterval: 24-50).

I et studie hos ældre beboere i plejehjem, hvoraf 80 % blev vaccineret i studieperioden, nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, signifikant hyppigheden af klinisk influenza fra 12/272 (4,4 %) i placebogruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % konfidensinterval 1,5 - 6,6,  $p=0,0015$ ]). NNT i dette studie var 25 (95 % konfidensinterval: 23-62).

Der er ikke udført specifikke studier om reduktion af risikoen for komplikationer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

Efter oral administration af oseltamivirphosphat (prodrug) absorberes oseltamivir hurtigt fra gastrointestinkanalen og omdannes i stor udstrækning, overvejende af hepatiske esteraser, til den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Mindst 75 % af en oral dosis når den systemiske cirkulation som den aktive metabolit. Eksponeringen for prodrug er mindre end 5 % i forhold til den aktive metabolit. Plasmakoncentrationen af både prodrug og den aktive metabolit er proportional med dosis og påvirkes ikke af indtagelse sammen med mad.

### *Distribution*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i steady state af oseltamivircarboxylat er ca. 23 liter, et volumen som er ækvivalent med ekstracellulærvæsken. Oseltamivircarboxylat fordeles hurtigt og effektivt til alle steder for replikation af influenza virus.

Bindingen af oseltamivircarboxylat til human plasmaprotein er ubetydelig (ca. 3 %).

### *Metabolisme*

Oseltamivir omdannes overvejende til oseltamivircarboxylat af esteraser som fortrinsvis findes i leveren. *In-vitro*-studier har vist at hverken oseltamivir eller den aktive metabolit er substrat for eller hæmmer af cytokrom P450- isoenzymer. Data fra dyreforsøg tyder på, at oseltamivir ikke inducerer cytokrom P450 – isoenzymer. *In vivo* er der ikke identificeret fase 2 konjugater af nogen af stofferne.

### *Elimination*

Absorberet oseltamivir elimineres primært (> 90 %) ved omdannelse til oseltamivircarboxylat. Det metaboliseres ikke yderligere og udskilles i urinen. Peak-plasmakoncentrationerne af oseltamivir carboxylat falder med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøgspersoner. Den aktive metabolit elimineres fuldstændigt ved renal udskillelse. Den renale clearance (18,8 l/time) er større end den glomerulære filtration (7,5 l/time). Det tyder på at der udover den glomerulære filtration også finder en tubulær sekretion sted. Mindre end 20 % af en oral, radioaktivt markeret dosis udskilles i fæces.

### *Nyreinsufficiens*

Administration af 100 mg oseltamivirphosphat to gange daglig i fem dage til patienter med varierende grad af nyreinsufficiens har vist at eksponeringen overfor oseltamivircarboxylat er omvendt proportional med nyrefunktionen. Vedrørende doseringen henvises til pkt. 4.2 .

### *Leverinsufficiens*

*In vitro* studier hos patienter med leverinsufficiens har vist at eksponeringen overfor oseltamivir ikke kan forventes at øges signifikant, og at eksponeringen overfor den aktive metabolit heller ikke kan forventes at falde signifikant (se pkt. 4.2 ).

### *Ældre*

Eksponeringen overfor den aktive metabolit i steady state, efter sammenlignelige doser oseltamivir, var 25 til 35 % højere hos ældre (fra 65 til 78 år) sammenlignet med voksne under 65 år. De observerede halveringstider hos ældre svarede til dem som er set hos unge voksne. På baggrund af eksponeringen og tolerabiliteten af præparatet er justering af dosis ikke nødvendig hos ældre patienter med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens (creatininclearance under 30 ml/min.) (se pkt. 4.2 ).

### *Børn*

Oseltamivirs farmakokinetik er undersøgt i et enkelt-dosis farmakokinetisk studie med børn i alderen 1 til 16 år. Multipel dosisfarmakokinetik undersøgt hos et mindre antal børn, som indgik i et klinisk effektstudie. Yngre børn udskilte både prodrug'en og dens aktive metabolit hurtigere end voksne, resulterende i en lavere eksponering for en given mg/kg-dosis. Doser på 2 mg/kg giver oseltamivircarboxylat-eksponeringer som er sammenlignelige med dem, der opnås hos voksne, som får en enkelt dosis på 75 mg (ca. 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik hos børn over 12 år svarer til voksnes.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Resultater fra de konventionelle carcinogene studier på gnavere viste en tendens mod en dosisafhængig øgning i udbredelsen af nogle tumorer, som er typiske for den gnaverace, der blev anvendt. Betragtes margin for eksponering i forhold til den forventede humane eksponering, ændrer disse resultater ikke på forholdet mellem fordele og ulemper for Tamiflu og dets godkendte indikationer.

Der er udført teratologiske studier på rotte og kanin med doser op til hhv. 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Der blev ikke set effekt på føtal udvikling. I et fertilitetsstudie på rotte med en dosis op til 1500 mg/kg/dag blev der, uanset køn, ikke påvist bivirkninger. I præ- og postnatale studier blev der set forlængelse af fødslen i doser på 1500 mg/kg/dag: sikkerhedsmarginen mellem human eksponering og den højeste uvirksomme dosis hos rotte (500 mg/kg/dag) er en faktor 480 for oseltamivir og en faktor 44 for den aktive metabolit. Føtal eksponering hos rotte og kanin var ca. 15 til 20 % af eksponeringen hos moderen.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke, om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i human mælk, men ekstrapolation af data fra dyr estimerer en udskillelse på hhv. 0,01 mg/dag og 0,3 mg/dag.

I en "maximisation" test på marsvin blev der set hudsensibilisering. Ca. 50 % af dyrene, som behandlede med det uformulerede aktive stof fik erytem efter provokation af de testede dyr. Der blev set reversibel irritation af øjnene hos kanin.

I et to-ugers studie på fravænnede rotter medførte en enkeltdosis oseltamivirphosphat på 1000 mg/kg til 7 dage gamle unger dødsfald ledsaget af usædvanlig høj eksponering for prodrug. Imidlertid indtraf der hos fravænnede 14 dage gamle unger efter 2000 mg/kg ingen dødsfald eller andre signifikante effekter. Efter 500 mg/kg administreret 7 til 21 dage *post partum* indtraf der ingen bivirkninger. I et enkelt dosis undersøgelsesstudie af denne observation hos 7-, 14- og 24 dage gamle rotter resulterede en dosis på 1000 mg/kg i en prodrug eksponering i hjernen, der antydede henholdsvis 1500-, 650- og 2 gange eksponeringen fundet i hjernen hos voksne (42 dage gamle) rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Kapselindhold:*

Prægelatineret stivelse (udvundet af majsstivelse)

Talcum

Povidon

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

#### *Kapselskallen:*

Gelatine

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### *Det påtrykte blæk:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD og C Blue 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En pakning indeholder 10 kapsler i en triplex blisterpakke (PVC/PE/PVDC, forseget med aluminiumfolie).

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2007

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 12 mg/ml pulver til oral suspension.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g pulver til oral suspension indeholder oseltamivirphosphat svarende til 30 mg oseltamivir. Efter rekonstituering indeholder hver ml af suspensionen 12 mg oseltamivir. En flaske med rekonstitueret suspension (75 ml), indeholder 900 mg af den aktive substans (oseltamivir).

En flaske med 30 g Tamiflu-pulver til oral suspension indeholder 25,713g sorbitol. Den daglige dosis oseltamivir gives som 45 mg to gange dagligt, hvilket bibringer 2,6 g sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension

Pulveret er et granulat eller klumpet granulat med en hvid til lysegul farve.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### *Behandling af influenza*

Til patienter, som er 1 år eller ældre, med typiske symptomer på influenza når der er influenza i området. Der er påvist effekt hos patienter, hos hvem behandlingen er påbegyndt indenfor to dage efter symptomernes start. Denne indikation baserer sig på kliniske studier på naturligt optrædende influenza, hvor den dominerende infektion var influenza A (se pkt. 5.1).

#### *Forebyggelse af influenza*

- Hos personer, som er 1 år eller ældre, og som har været udsat for smitte af en person med klinisk diagnosticeret influenza, hvis der er influenza i området.
- Den korrekte anvendelse af Tamiflu til forebyggelse af influenza skal afgøres fra patient til patient på grundlag af omstændighederne og den population, som har brug for beskyttelse. Undtagelsesvis (fx i tilfælde af en blanding af cirkulerende virusstammer og virusstammer fra vaccine, og i en pandemisk situation) kan sæsonmæssig forebyggelse hos personer, som er 1 år eller ældre, overvejes.

#### Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination.

Anvendelsen af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse af influenza skal besluttes på grundlag af de officielle anbefalinger. Der skal tages højde for kendskab til karakteristikken af de cirkulerende influenzavira og sygdommens indflydelse i forskellige geografiske områder og på forskellige patientpopulationer ved beslutninger vedrørende brug af antivirale lægemidler til behandling og forebyggelse.

## 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tamiflu-suspension og Tamiflu kapsler er bioækvivalente formuleringer, og en 75 mg dosis kan gives enten som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel + en 45 mg kapsel eller
- en 30 mg dosis + en 45 mg dosis af suspensionen.

Voksne, unge eller børn (> 40,0 kg), som kan sluge kapsler, kan tage en tilsvarende dosis som Tamiflu-kapsler.

Tamiflu bør ikke bruges til børn, der er under 1 år, på grund af utilstrækkelige data for sikkerhed og effekt (se pkt. 5.3).

### *Behandling af influenza*

Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt indenfor de første to dage efter influenzasymptomernes start.

Til unge (13 - 17 år) og voksne: Den anbefalede orale dosis 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år: Den anbefalede dosis af Tamiflu oral suspension er anvist i tabellen nedenfor. Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler er tilgængelige som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspensionen.

Afhængig af legemsvægt anbefales følgende doser:

Legemsvægt i kg	Anbefalet dosis i 5 dage
≤ 15 kg	30 mg to gange daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg to gange daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg to gange daglig
> 40 kg	75 mg to gange daglig

Til afmåling af dosis medfølger der i kartonen en oral dispenser, som er mærket med hhv. 30 mg, 45 mg og 60 mg. Til nøjagtig dosering må der kun anvendes den vedlagte orale dispenser.

Børn, som vejer mere end 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan behandles med en voksendosis på 75 mg to gange daglig i 5 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspension.

### *Forebyggelse af influenza*

#### Forebyggelse efter udsættelse for smitte

Til unge (13 – 17 år) og voksne: Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza efter tæt kontakt med smittede personer 75 mg oseltamivir en gang daglig i mindst 10 dage. Hos en smittet person skal behandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, senest to dage efter udsættelsen for smitte.

Til spædbørn, som er 1 år eller ældre eller til børn i alderen 2 til 12 år: Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler er tilgængelige som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu-suspensionen.

De anbefalede forebyggende doser af Tamiflu efter smitte er:

Legemsvægt i kg	Anbefalet dosis i 10 dage
≤ 15 kg	30 mg én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg én gang daglig
> 40 kg	75 mg én gang daglig

Til afmåling af dosis medfølger der i kartonen en oral dispenser, som er mærket med hhv. 30 mg, 45 mg og 60 mg. For at opnå nøjagtig dosering skal vedlagte orale dispenser anvendes.

Det anbefales, at Tamiflu-pulver til oral suspension konstitueres på apoteket før udlevering til patienten (se pkt. 6.6).

Børn, der vejer > 40 kg og som kan sluge kapsler, kan som forebyggende behandling også tage 75 mg kapsler én gang daglig i 10 dage som et alternativ til den anbefalede dosis af Tamiflu oral suspension.

#### Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen

Den anbefalede dosis til forebyggelse af influenza, når der er udbrudt influenza i befolkningen, er 75 mg oseltamivir en gang daglig i op til 6 uger.

#### Særlige populationer

##### *Leverinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens, hverken til behandling eller forebyggelse. Der er ikke foretaget studier af børn med leversygdomme.

##### *Nyreinsufficiens*

Behandling af influenza: Justering af dosis anbefales til patienter med svær nyreinsufficiens som beskrevet i nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg to gange daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig eller 30 mg suspension to gange daglig eller 30 mg kapsler to gange daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

Forebyggelse af influenza: Justering af dosis anbefales hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens som beskrevet i nedenstående tabel.

<b>Creatininclearance</b>	<b>Anbefalet dosis til forebyggelse</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gang daglig
> 10 til ≤ 30 (ml/min)	75 mg hver anden dag eller 30 mg suspension en gang daglig eller 30 mg kapsler en gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke
dialysepatienter	Anbefales ikke

#### *Ældre*

Med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens er justering af dosis ikke nødvendig.

#### *Børn*

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisbefalinger.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor det aktive indholdsstof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdom forårsaget af influenzavirus. Der er ikke tegn på effekt af oseltamivir ved sygdomme forårsaget af andet end influenzavirus.

Oseltamivirs sikkerhed og effekt til behandling og forebyggelse af influenza er ikke dokumenteret hos børn under 1 år (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke data om oseltamivirs sikkerhed og effekt hos patienter med alvorlige eller ustabile sygdomme, hos hvem der er overhængende risiko for hospitalsindlæggelse.

Sikkerhed og effekt af oseltamivir er ikke dokumenteret hos immunkompromitterede patienter, hverken ved behandling eller forebyggelse af influenza.

Effekten af oseltamivir til behandling af patienter med kroniske hjertesygdomme og/eller åndedrætssygdomme er ikke dokumenteret. Der var ingen forskel i hyppighed af komplikationer mellem behandlingsgruppen og placebogruppen hos denne population (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ikke en erstatning for influenzavaccination. Anvendelse af Tamiflu bør ikke påvirke den årlige vaccination imod influenza. Beskyttelsen imod influenza varer kun så længe som der gives Tamiflu. Det bør derfor anvendes til forebyggelse af influenza, når der er pålidelige epidemiologiske data, som tyder på, at der er influenza i området.

#### *Svær nyreinsufficiens*

Dosisjustering er nødvendig både ved behandling og forebyggelse hos patienter med svær nyreinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelige kliniske data hos børn med nyreinsufficiens til at kunne give dosisanbefalinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Bør ikke anvendes til patienter med arveditær fructoseintolerans.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Oseltamivirs farmakokinetiske egenskaber, såsom lav proteinbinding og metabolisme, som er uafhængige af CYP450 og glucuronidasesystemer (se pkt. 5.2), tyder på, at signifikante lægemiddelinteraktioner via disse mekanismer er usandsynlige. Dosisjustering er ikke nødvendigt, når oseltamivir gives sammen med probenecid til patienter med normal nyrefunktion. Samtidig indtagelse af probenecid, en potent hæmmer af den renale tubulære sekretions anioniske udskillelsesvej, medfører en stigning af eksponeringen for oseltamivirs aktive metabolit til ca. det dobbelte. Oseltamivir har ingen kinetisk interaktion med amoxicillin, som udskilles via den samme udskillelsesvej, hvilket tyder på, at oseltamivirs interaktion med denne udskillelsesvej er ringe. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner som involverer kompetitiv konkurrence om den renale tubulære sekretion er usandsynlige på grund af den kendte sikkerhedsmargin for de fleste af disse stoffer, den aktive metabolits eliminationskarakteristika (glomerulær filtration og anionisk tubulær sekretion) og kapaciteten af disse udskillelsesveje. Der skal dog iagttages forsigtighed når oseltamivir ordineres til patienter, som samtidigt tager lægemidler med lille terapeutisk bredde, som udskilles via den samme mekanisme (fx chlorpropamid, methotrexat og phenylbutazon). Der er ikke set farmakokinetisk interaktion mellem oseltamivir eller dets hovedmetabolitter, når oseltamivir gives samtidig med paracetamol, acetylsalicylsyre, cimetidin eller antacida (magnesium- og aluminiumhydroxid og calciumkarbonat).

### **4.6 Graviditet og amning**

Der er ikke tilstrækkelige data om anvendelsen af oseltamivir hos gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryonal/føtal eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Oseltamivir bør ikke anvendes under graviditet medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i modermælk. Oseltamivir bør kun anvendes under amning, hvis moderens potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ammede barn.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Tamiflu har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Den samlede sikkerhedsprofil for Tamiflu er baseret på data fra kliniske studier omfattende 2107 voksne og 1032 børn behandlet for influenza, og på data fra kliniske studier med over 2914 voksne og 99 børn, som fik Tamiflu til forebyggelse af influenza.

Hos voksne var de hyppigste bivirkninger opkastning og kvalme i behandlingsstudierne og kvalme og hovedpine i forebyggelsesstudierne. De fleste af disse bivirkninger blev kun rapporteret en enkelt gang, enten på første eller anden behandlingsdag, og forsvandt spontant i løbet af 1-2 dage. Den hyppigste bivirkning hos børn var opkastning.

Bivirkningerne som fremgår af nedenstående tabel, opdeles i følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ukendt (kan ikke vurderes ud fra foreliggende data). Bivirkningerne er grupperet i tilhørende kategorier i tabellen ud fra samlede analyser fra kliniske studier. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er, og de alvorligste bivirkninger er anført først.

##### Behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge:

**De hyppigste bivirkninger ( $\geq 1\%$  i oseltamivir-gruppen) i studier, som har undersøgt Tamiflu til behandling og forebyggelse af influenza hos voksne og unge eller fra overvågning efter markedsføringen.**

Systemorganklasse Frekvensgruppe Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Forebyggelse	
	Oseltamivir 75 mg 2 gange daglig (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1 gang daglig (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Bronkitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektioner i øvre luftveje	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiske forstyrrelser</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Nervesystemet</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Hovedpine	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Almindelig:</i>				
Insomni	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Ikke almindelig:</i>				
Kramper <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Hoste	1 %	1 %	6 %	6 %
Næseflåd	< 1 %	0 %	2 %	1 %

Systemorganklasse Frekvensgruppe Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Forebyggelse	
	Oseltamivir 75 mg 2 gange daglig (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1 gang daglig (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Kvalme <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Almindelig:</i>				
Opkastning <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Mavesmerter	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Ikke almindelig:</i>				
Dermatitis <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Udslæt <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nældefeber <sup>b</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>b</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Almene symptomer</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Svimmelhed	2 %	3 %	2 %	2 %
Træthed	1 %	1 %	8 %	8 %
Smerte	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Dette er hændelser, som er blevet identificeret ved overvågning efter markedsføringen. De er ikke rapporteret i de samlede kliniske studier, med de frekvenser, som angives i tabellen ovenfor.

<sup>b</sup> Forsøgspersoner som oplevede kvalme alene; udelukker forsøgspersoner som oplevede kvalme i forbindelse med opkastning.

<sup>c</sup> Forskellen mellem placebo og oseltamivir grupperne var statistisk signifikant.

#### Behandling og forebyggelse af influenza hos børn:

Nedenstående tabel viser de hyppigst rapporterede bivirkninger i pædiatriske kliniske forsøg.

**De hyppigste bivirkninger (≥ 1 % i oseltamivir-gruppen i behandlingsstudierne og ≥ 10 % i oseltamivir-guppen i forebyggelsesstudiet) i børn.**

Systemorganklasse Frekvensgruppe Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Behandling	Forebyggelse <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 gange daglig (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Lungebetændelse	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blod og lymfesystem</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Lymfeknudesvulst	1 %	2 %	< 1 %	0 %

Systemorganklasse Frekvensgruppe Bivirkning	Procent af patienter som oplever bivirkninger			
	Behandling		Behandling	Forebyggelse <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 gange daglig (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Astma (inkl. forværret)	4 %	4 %	0 %	1 %
Næseblod	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Mave-tarmkanalen</b>				
<i>Meget almindelig:</i>				
Opkastning	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Almindelig:</i>				
Kvalme	3 %	4 %	6 %	4 %
Mavesmerter	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Øjne</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Øre og labyrint</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Øreledelser <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Trommehindledelser	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud og subkutane væv</b>				
<i>Almindelig:</i>				
Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Forebyggelsesstudiet indeholdt ikke en placebo-arm, d.v.s. det var et ikke-kontrolleret studie.

<sup>b</sup> Enhedsdosis = vægtbaseret dosering (se pkt. 4.2).

<sup>c</sup> Patienterne oplevede ømhed og smerte i øret.

Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn med tidligere eksisterende astma kvalitativt til bivirkningsprofilen hos i øvrigt raske børn.

#### Yderligere data fra post-marketing overvågning omkring udvalgte alvorlige bivirkninger:

##### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Ukendt frekvens: Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

##### *Psykiske forstyrrelser og nervesystemet*

Ukendt frekvens: Influenza kan medføre forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som inkluderer tilfælde så som hallucinationer, delirium og abnorm adfærd og som i visse tilfælde er endt fatalt. Hændelserne kan stamme fra tilfælde med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlys alvorlig sygdom.

Hos influenzapatienter, som fik Tamiflu, er der rapporteret om postmarketing tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

##### *Øjne*

Ukendt frekvens: Synsforstyrrelser.

### *Hjerte*

Ukendt frekvens: Hjerterytmi.

### *Gastrointestinale forstyrrelser*

Ukendt frekvens: Gastrointestinal blødning og blødende colitis.

### *Lever og galdeveje*

Ukendt frekvens: Der er set meget sjældne tilfælde af lidelser i lever-galdesystemet, herunder hepatitis og forhøjede leverenzymmer hos patienter med influenzalignende sygdom. Disse tilfælde inkluderer fatal, fulminant hepatitis/leversvigt.

### *Hud og subkutane væv*

Ukendt frekvens: Alvorlige hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme og angioneurotisk ødem.

### Yderligere information omkring specifikke populationer:

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhedspopulationen af de ældre forsøgspersoner, som fik oseltamivir eller placebo, sammenlignet med voksenpopulationen i alderen op til 65 år.

Bivirkningsprofilen hos unge og patienter med kronisk hjerte- og/eller luftvejssygdom svarede kvalitativt til bivirkningsprofilen hos raske yngre voksne.

## **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. De forventede akutte overdoseringssymptomer er kvalme, med eller uden ledsagende opkastning, og svimmelhed. I tilfælde af overdosering skal patienterne stoppe behandlingen. Der kendes ingen specifik antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiviralt middel ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirphosphat er et prodrug for den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Den aktive metabolit er en selektiv hæmmer af influenzavirus-neuraminidaseenzymet som er glycoproteiner der findes på virusoverfladen. Den virale neuraminidaseaktivitet er vigtig både for viral indgang i uinficerede celler og for frigørelsen af de nydannede viruspartikler fra inficerede celler og for den videre spredning af det infektiøse virus i kroppen.

Oseltamivircarboxylat hæmmer influenza A og B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirphosphat hæmmer influenzavirus infektion og replikation *in vitro*. Oseltamivir oralt hæmmer replikation og patogenicitet af influenzavirus A og B *in vivo* i dyremodeller for influenzainfektion efter antiviral eksponering svarende til 75 mg to gange daglig til mennesker.

Oseltamivirs antivirale aktivitet overfor influenza A og B blev støttet af eksperimentelle provokationsstudier hos raske, frivillige forsøgspersoner.

IC<sub>50</sub>-værdierne for neuraminidase fra klinisk isoleret influenza A spændte fra 0,1 nM til 1,3 nM, og for influenza B var den 2,6 nM. IC<sub>50</sub>-værdier op til en median på 8,5nM, for influenza B er observeret i publicerede forsøg.

### Nedsat følsomhed for viral neuraminidase

Der har ikke været tegn på udvikling af lægemiddelresistens i forbindelse med anvendelsen af Tamiflu i kliniske undersøgelser udført til dags dato i post-eksponering (7 dage), post-eksponering i husstandsgrupper (10 dage) og sæsonbestemte (42 dage) forebyggelse af influenza.

Risikoen for udvikling af influenzavira med nedsat følsomhed eller reel resistens over for oseltamivir er blevet undersøgt gennem Roche-sponsorerede kliniske studier. Alle patienter var midlertidige bærere af oseltamivir-resistent virus, nedbrød virus normalt og udviste ingen klinisk forværring.

Patientpopulation	Patienter med resistensmutationer %	
	Fænotype*	Geno-og fænotype *
Voksne og unge	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
Børn (1-12 år)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

\* Fuld genotypetestning blev ikke udført i alle forsøg.

Andelen af resistensudvikling kan være højere i de yngste aldersgrupper og hos immunsupprimerede patienter. Oseltamivir-resistente vira, isoleret fra oseltamivirbehandlede patienter og oseltamivir-resistente laboratoriestammer af influenzavira har mutationer i N1- og N2-neuraminidaser. Virale resistensmutationer er ofte subtype-specifikke (gælder også for dem, der er fundet i H5N1-varianter).

Naturligt forekommende mutationer i influenza A/H1N1-virus med reduceret modtagelighed over for oseltamivir *in vitro* er set hos patienter, som baseret på den rapporterede information, ikke har været udsat for oseltamivir. Graden af reduceret modtagelighed over for oseltamivir og prævalensen af sådanne vira, forekommer at variere sæsonmæssigt og geografisk.

### Behandling af influenza

Oseltamivir er kun effektivt overfor sygdomme forårsaget af influenzavirus. Der præsenteres derfor kun statistiske analyser for influenzasmittede patienter. I den samlede behandlingspopulation, som omfattede både influenza-positive og -negative personer, reduceredes den primære effekt proportionalt med antallet af ikke smittede personer (ITT). I den samlede behandlingspopulation blev influenza bekræftet hos 67 % (spændvidde: 46 % - 74 %) af de rekrutterede patienter. Af de ældre patienter var 64 % influenza-positive og af de der havde kronisk hjerte- og/eller luftvejslidelse var 62 % influenza-positive. Der rekrutteredes kun patienter til behandlingsstudierne i fase III i den periode, hvor der var influenza i lokalområdet.

Voksne og unge, som var 13 år eller ældre: Patienterne var valgbare, hvis de meldte sig senest 36 timer efter symptomerne var begyndt, havde feber  $\geq 37,8$  ° C, ledsaget af mindst et respiratorisk symptom (hoste, nasale symptomer eller ondt i halsen) og mindst et systemisk symptom (myalgi, kulderystelser/sveden, utilpashed, træthed eller hovedpine). I en samlet analyse af alle influenza-positive voksne og unge (N = 2413), som indgik i behandlingsstudierne nedsatte 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage den mediane influenzavarighed med ca. en dag fra 5,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,9 – 5,5 dage) i placebogruppen til 4,2 dage (95 % konfidensinterval: 4,0 – 4,4 dage,  $p \leq 0,0001$ ).

Antallet af patienter, som udviklede specificerede komplikationer i de nedre luftveje (hovedsageligt bronchitis), og som behandlede med antibiotika, nedsattes fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i oseltamivirgruppen ( $p \leq 0,0012$ ).

Behandling af influenza i høj-risiko populationer: Den mediane sygdomsvarighed hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) og hos patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme, som fik 75 mg oseltamivir to gange daglig i 5 dage, nedsattes ikke signifikant. Den samlede varighed af feber nedsattes med en dag i de grupper, som fik oseltamivir. Hos ældre, influenza-positive patienter med nedsatte oseltamivir signifikant hyppigheden af specificerede nedre luftvejskomplikationer (hovedsageligt bronchitis), som behandlede med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,0156$ ).

Hos influenza-positive patienter med kroniske hjerte- og/eller åndedrætssygdomme (62 % influenzasmittede) var den samlede hyppighed af komplikationer i de nedre luftveje ( hovedsagelig

bronkitis) behandlet med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i oseltamivirgruppen ( $p = 0,5976$ ).

*Behandling af influenza hos børn:* I et studie med i øvrigt raske børn (65 % influenzasmittede) i alderen 1 til 12 år (gennemsnit: 5,3 år), som havde feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ) plus enten hoste eller forkølelse var 67 % af de influenzazpositive patienter smittet med influenza A og 33 % med influenza B. Behandling med oseltamivir påbegyndt senest 48 timer efter symptomstart, nedsatte tiden indtil helbredelse af sygdommen signifikant (defineret som samtidig mildning af hoste, forstoppet næse, feber og forældrenes rapportering om barnets tilbagevenden til normalt helbred og normal aktivitet) med 1,5 dag (95 % konfidensinterval: 0,6 – 2,2 dage:  $p < 0,0001$ ), sammenlignet med placebo. Oseltamivir nedsatte incidensen af akut otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) i oseltamivirgruppen, ( $p = 0,0013$ ).

Et andet studie fuldførtes hos 334 astmatiske børn i alderen 6 til 12 år, af hvilke 53,6 % var smittet med influenza. I oseltamivirgruppen nedsattes den mediane sygdomsvarighed *ikke* signifikant. Efter 6 dage (sidste behandlingsdag) øgedes FEV<sub>1</sub> med 10,8 % i oseltamivirgruppen sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen, ( $p=0,0148$ ).

*Behandling af influenza B:* I alt 15 % af den influenza-positive population havde influenza B. I de enkelte studier spændte hyppigheden fra 1 – 33 %. Den mediane sygdomsvarighed hos de influenza B inficerede patienter var ikke signifikant forskellig mellem behandlingsgrupperne i de enkelte studier. Data fra 504 patienter med influenza B fra alle studier blev sammenlagt til analyse. Sammenlignet med placebo, nedsatte oseltamivir tiden til mildning af alle symptomer med 0,7 dage (95 % konfidensinterval: 0,1 – 1,6 dage,  $p = 0,022$ ) og varigheden af feber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), hoste og forkølelse med en dag (95 % konfidensinterval: 0,4 – 1,7 dage,  $p < 0,001$ ).

#### *Forebyggelse af influenza*

Effekten af oseltamivir mht. forebyggelse af naturligt optrædende influenza er påvist i et forebyggelsesstudie med husstande udsat for smitte og i to profylaktiske sæsonstudier. Den primære effektparameter i alle studierne var incidensen af laboratoriebekræftet influenza. Virulensen af influenzaepidemier kan ikke forudsiges og varierer i et område og fra sæson til sæson, hvorfor det nødvendige antal personer, som skal behandles for at forebygge et influenzatilfælde (NNT), varierer.

*Forebyggelse efter smitte:* I et studie påbegyndtes behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, til personer (12,6 % var vaccinerede imod influenza), der havde haft kontakt til personer med tegn på influenza, som var startet indenfor 2 dage. Behandlingen fortsattes i syv dage. Influenza blev bekræftet hos 163 af 377 personer med symptomer på influenza. Oseltamivir nedsatte signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos de personer, som havde haft kontakt med personer med bekræftet influenza fra 24/200 (12 %) i placebogruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % konfidensinterval 6 - 16,  $p \leq 0,0001$ ]). NNT, "number needed to treat" i kontakt med ægte influenzatilfælde var 10 (95 % konfidensinterval: 9-12) og 16 (95 % konfidensinterval: 15-19) i hele populationen (ITT), uanset infektionsstatus hos kontaktpersonerne.

Effekten af oseltamivir mht. forebyggelse af naturligt optrædende influenza er påvist i et post eksponeringsundersøgelse med husstande udsat for smitte, der inkluderede voksne, unge og børn i alderen 1 til 12 år, både som indeks tilfælde og som familie kontakter. Den primære effektparameter for denne undersøgelse var forekomst af laboratorie-bekræftet klinisk influenza i husstandene. Oseltamivir forebyggelse varede i 10 dage. I den samlede population var der en reduktion i forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza i husstande fra 20 % (27/136) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 % (10/135) i den gruppe, som fik forebyggelsesbehandling (62,7 % reduktion [95 % konfidensinterval 26,0-81,2,  $p=0,0042$ ]). I husstande med influenzasmittede indekstilfælde var reduktionen i forekomsten af influenza fra 26 % (23/89) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 11 % (9/84) i den gruppe, der fik forebyggelsesbehandling (58,5 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,6-79,6,  $p=0,0114$ ]).

Ifølge undergruppe analyser på børn i 1-12 års alderen blev forekomsten af laboratoriebekræftet klinisk influenza signifikant reduceret fra 19 % (21/111) i gruppen, der ikke fik forebyggelsesbehandling til 7 %

(7/104) i gruppen, der fik forebyggelsesbehandling (64,4 % reduktion [95 % konfidensinterval 15,8-85,0, p=0,0188]).

Blandt børn, som ikke allerede havde spredt virus ved baseline, reduceredes incidensen af laboratorie-bekræftet klinisk influenza fra 21 % (15/70) i gruppen, som ikke modtog forebyggelse til 4 % (2/47) i gruppen, som modtog forebyggelse (80,1 % reduktion [95 % konfidensinterval 22,0-94,9, p=0,0206]). NNT for den totale pædiatriske population var 9 (95 % konfidensinterval 7-24) og 8 (95 % konfidensinterval 6, øvre grænse ikke estimerbar) henholdsvis i den samlede population (ITT) og i pædiatrisk kontakt af inficerede indeks tilfælde (ITTII).

*Forebyggelse under en influenzaepidemi i befolkningen:* I en sammenlagt analyse af to andre studier hos ikke vaccinerede, i øvrigt raske voksne nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, under en influenzaepidemi signifikant hyppigheden af klinisk influenza hos ikke-vaccinerede, i øvrigt raske voksne, fra 25/519 (4,8 %) i placebogruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [95 % konfidensinterval 1,6 - 5,7, p = 0,0006]). NAP i dette studie var 28 (95 % konfidensinterval: 24-50).

I et studie hos ældre beboere i plejehjem, hvoraf 80 % blev vaccineret i studieperioden, nedsatte 6 ugers behandling med oseltamivir, 75 mg en gang daglig, signifikant hyppigheden af klinisk influenza fra 12/272 (4,4 %) i placebogruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % konfidensinterval 1,5 - 6,6, p=0,0015]). NAP i dette studie var 25 (95 % konfidensinterval: 23-62).

Der er ikke udført specifikke studier om reduktion af risikoen for komplikationer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

Efter oral administration af oseltamivirphosphat (prodrug) absorberes oseltamivir hurtigt fra gastrointestinalkanalen og omdannes i stor udstrækning, overvejende af hepatiske esteraser, til den aktive metabolit (oseltamivircarboxylat). Mindst 75 % af en oral dosis når den systemiske cirkulation som den aktive metabolit. Eksponeringen for prodrug er mindre end 5 % i forhold til den aktive metabolit. Plasmakoncentrationen af både prodrug og den aktive metabolit er proportional med dosis og påvirkes ikke af indtagelse sammen med mad.

### *Distribution*

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i steady state af oseltamivircarboxylat hos mennesker er ca. 23 liter, et volumen som er ækvivalent med ekstracellulærvæsken. Oseltamivircarboxylat fordeles hurtigt og effektivt til alle steder for replikation af influenza virus.

Bindingen af oseltamivircarboxylat til human plasmaprotein er ubetydelig (ca. 3 %).

### *Metabolisme*

Oseltamivir omdannes overvejende til oseltamivircarboxylat af esteraser som fortrinsvis findes i leveren. *In-vitro*-studier har vist at hverken oseltamivir eller den aktive metabolit er substrat for eller hæmmer af cytokrom P450- isoenzymer. Data fra dyreforsøg tyder på, at oseltamivir ikke inducerer cytokrom P450 – isoenzymer. *In vivo* er der ikke identificeret fase 2 konjugater af nogen af stofferne.

### *Elimination*

Absorberet oseltamivir elimineres primært (> 90 %) ved omdannelse til oseltamivircarboxylat. Det metaboliseres ikke yderligere og udskilles i urinen. Peak-plasmakoncentrationerne af oseltamivir carboxylat falder med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøgspersoner. Den aktive metabolit elimineres fuldstændigt ved renal udskillelse. Den renale clearance (18,8 l/time) er større end den glomerulære filtration (7,5 l/time). Det tyder på at der udover den glomerulære filtration også finder en tubulær sekretion sted. Mindre end 20 % af en oral, radioaktivt markeret dosis udskilles i fæces.

### *Nyreinsufficiens*

Administration af 100 mg oseltamivirphosphat to gange daglig i fem dage til patienter med varierende grad af nyreinsufficiens har vist at eksponeringen overfor oseltamivircarboxylat er omvendt proportional med nyrefunktionen. Vedrørende doseringen henvises til pkt. 4.2 .

### *Leverinsufficiens*

*In vitro* studier hos patienter med leverinsufficiens har vist at eksponeringen overfor oseltamivir ikke kan forventes at øges signifikant, og at eksponeringen overfor den aktive metabolit heller ikke kan forventes at falde signifikant (se pkt. 4.2 ).

### *Ældre*

Eksponeringen overfor den aktive metabolit i steady state, efter sammenlignelige doser oseltamivir, var 25 til 35 % højere hos ældre (fra 65 til 78 år) sammenlignet med voksne under 65 år. De observerede halveringstider hos ældre svarede til dem som er set hos unge voksne. På baggrund af eksponeringen og tolerabiliteten af præparatet er justering af dosis ikke nødvendig hos ældre patienter med mindre der er tegn på svær nyreinsufficiens (creatininclearance under 30 ml/min.) (se pkt. 4.2 ).

### *Børn*

Oseltamivirs farmakokinetik er undersøgt i et enkelt dosis farmakokinetisk studie med børn i alderen 1 til 16 år. Multipel dosisfarmakokinetik undersøgt hos et mindre antal børn, som indgik i et klinisk effektstudie. Yngre børn udskilte både prodrug'en og dens aktive metabolit hurtigere end voksne, resulterende i en lavere eksponering for en given mg/kg-dosis. Doser på 2 mg/kg giver oseltamivircarboxylat-eksponeringer som er sammenlignelige med dem, der opnås hos voksne, som får en enkelt dosis på 75 mg (ca. 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik hos børn over 12 år svarer til voksne.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Resultater fra de konventionelle carcinogene studier på gnavere viste en tendens mod en dosisafhængig øgning i udbredelsen af nogle tumorer, som er typiske for den gnaverace, der blev anvendt. Betragtes margin for eksponering i forhold til den forventede humane eksponering, ændrer disse resultater ikke på forholdet mellem fordele og ulemper for Tamiflu og dets godkendte indikationer.

Der er udført teratologiske studier på rotte og kanin med doser op til hhv. 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Der blev ikke set effekt på føtal udvikling. I et fertilitetsstudie på rotte med en dosis op til 1500 mg/kg/dag blev der, uanset køn, ikke påvist bivirkninger. I præ- og postnatale studier blev der set forlængelse af fødslen i doser på 1500 mg/kg/dag: sikkerhedsmarginen mellem human eksponering og den højeste uvirksomme dosis hos rotte (500 mg/kg/dag) er en faktor 480 for oseltamivir og en faktor 44 for den aktive metabolit. Føtal eksponering hos rotte og kanin var ca. 15 til 20 % af eksponeringen hos moderen.

Hos diegivende rotter udskilles oseltamivir og den aktive metabolit i mælken. Det vides ikke, om oseltamivir eller den aktive metabolit udskilles i human mælk, men ekstrapolation af data fra dyr estimerer en udskillelse på hhv. 0,01 mg/dag og 0,3 mg/dag.

I en "maximisation" test på marsvin blev der set hudsensibilisering. Ca. 50 % af dyrene, som behandlede med det uformulerede aktive stof fik erytem efter provokation af de testede dyr. Der blev set reversibel irritation af øjnene hos kanin.

I et to-ugers studie på fravænnede rotter medførte en enkelt dosis oseltamivirphosphat på 1000 mg/kg til 7 dage gamle unger dødsfald ledsaget af usædvanlig høj eksponering for prodrug. Imidlertid indtraf der hos fravænnede 14 dage gamle unger efter 2000 mg/kg ingen dødsfald eller andre signifikante effekter. Efter 500 mg/kg administreret 7 til 21 dage post partum indtraf der ingen bivirkninger. I et enkelt dosis undersøgelsesstudie af denne observation hos 7-, 14- og 24 dage gamle rotter resulterede en dosis på 1000 mg/kg i en prodrug eksponering i hjernen, der antydede henholdsvis 1500-, 650-, og 2 gange eksponeringen fundet i hjernen hos voksne (42 dage gamle) rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Pulver til oral suspension:*

Sorbitol (E420)

Natriumdihydrogencitrat (E331[a])

Xanthangummi (E415)

Natriumbenzoat (E211)

Saccharinnatrium (E954)

Titandioxid (E171)

Tutti frutti smagsstof (indeholdende maltodextriner [majs], propylenglycol, gummi arabicum E414 og naturlige smagsstoffer) [hovedsageligt bestående af banan-, ananas- og ferskensmag]).

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år for pulver til oral opløsning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Efter rekonstituering kan suspensionen enten opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25° C) i 10 dage eller i køleskab (2° C - 8° C) i 17 dage.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakning indeholdende en 100 ml glasflaske (med børnesikret plastiskrueåbning med 30 g pulver til oral suspension, en plastikadapter, en plastik oral dispenser og et plastikmålebæger. Efter rekonstituering med 52 ml vand kan der udtages i alt 10 doser á 75 mg oseltamivir fra den brugsfærdige orale suspension.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Det anbefales, at Tamiflu oral suspension rekonstitueres af apoteket før den udleveres til patienten.

#### **Fremstilling af oral suspension**

1. Bank let på den lukkede flaske flere gange for at løsne pulveret.
2. Afmål 52 ml vand ved at fylde målebægeret op til det afmærkede niveau (målebægeret er vedlagt i kartonen).
3. Hæld de 52 ml vand i flasken, luk flasken igen og ryst den godt i 15 sekunder.
4. Skru låget af og sæt flaskeadapteren på plads i flaskehalsen.
5. Luk flasken tæt ved at skrue låget fast på toppen af flaskeadapteren. Derved sikres det, at flaskeadapteren passer rigtigt til flasken.

Tamiflu-pulver til oral suspension fremstår efter rekonstituering som en ugenomsigtig hvid til gullighvid suspension.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002  
Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil fortsætte med at indsende årlige PSURer (Data Lock Point 21. september), medmindre andet bliver fastlagt af CHMP.

Som det er beskrevet i CHMP Guideline vedrørende Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use, skal den opdaterede RMP indsendes på samme tidspunkt, som den næste Periodic Safety Update Report (PSUR).

Der skal endvidere indsendes opdateret RMP

- Når ny information er modtaget, der kan have en indflydelse på den gældende Safety Specification, pharmacovigilance-plan eller aktiviteter for risikominimering
- Inden for 60 dage efter at en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- Ved anmodning fra EMEA.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 30 mg hårde kapsler  
Oseltamivir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 30 mg oseltamivir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

tamiflu 30 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

Blistre

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 30 mg kapsler  
Oseltamivir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 45 mg hårde kapsler  
Oseltamivir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 45 mg oseltamivir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

tamiflu 45 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

Blistre

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 45 mg kapsler  
Oseltamivir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 75 mg hårde kapsler  
Oseltamivir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder oseltamivirphosphat svarende til 75 mg oseltamivir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

tamiflu 75 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

Blistre

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 75 mg kapsler  
Oseltamivir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 12 mg/ml pulver til oral suspension  
Oseltamivir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 flaske med 30 g pulver til oral suspension indeholder 900 mg oseltamivir. Det endelige volumen af suspensionen, efter rekonstituering med 52 ml vand, er 75 ml. Hver ml indeholder 12 mg oseltamivir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også sorbitol og natriumbenzoat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 flaske  
Indeholder også 1 plastik flaskeadaptor, 1 plastik målebæger (52 ml) og 1 plastik oral dispenser

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til oral administration efter rekonstituering  
Ryst flasken godt før brug  
Læs den vedlagte indlægsseddel inden brug, bl.a. om fremstillingsmetoden

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C  
Efter rekonstituering kan suspensionen enten opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25° C) i 10 dage eller i køleskab (2° C - 8° C) i 17 dage

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/222/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

tamiflu

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

Etiket til flaske

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tamiflu 12 mg/ml pulver til oral suspension  
Oseltamivir

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Til oral administration efter rekonstituering  
Ryst flasken godt før brug  
Læs den vedlagte indlægsseddel inden brug, bl.a. om fremstillingsmetoden

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også sorbitol og natriumbenzoat

**7. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**8. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C  
Efter rekonstituering kan suspensionen enten opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25° C) i 10 dage eller i køleskab (2° C - 8° C) i 17 dage

**9. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**Tamiflu 30 mg hårde kapsler**

**Tamiflu 45 mg hårde kapsler**

Oseltamivir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tamiflu til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tamiflu
3. Sådan skal du tage Tamiflu
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

- Tamiflu er ordineret til dig til behandling eller forebyggelse af influenza.
- Tamiflu tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes "neuraminidasehæmmere". Disse lægemidler forhindrer influenzavirus i at sprede sig i kroppen og hjælper dermed til at mildne eller forebygge influenzasymptomerne.
- Influenza er en infektion forårsaget af influenzavirus. Tegnene (symptomerne) på influenza omfatter pludseligt indsættende feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hoste, næse der løber eller er stoppet, hovedpine, muskelsmerter og ofte ekstrem træthed. Disse symptomer kan også skyldes andre infektioner end influenza. Rigtig influenza optræder kun i årlige udbrud (epidemier) på tidspunkter, hvor influenzavira er spredt blandt lokalbefolkningen. Uden for den epidemiske periode skyldes disse symptomer hovedsageligt andre infektioner eller sygdomme.

### **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TAMIFLU**

#### **Tag ikke Tamiflu**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aktivt stof eller et af de øvrige indholdsstoffer

#### **Vær ekstra forsigtig med at tage Tamiflu**

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor anden medicin
- hvis du har problemer med nyrerne.

#### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Tamiflu kan tages sammen med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyre (Aspirin). Det forventes ikke at Tamiflu ændrer effekten af andre lægemidler.

#### **Er der interaktion med influenzavaccine?**

**Tamiflu erstatter ikke en influenzavaccination.** Tamiflu påvirker ikke effekten af influenzavaccine. Selvom du allerede er vaccineret imod influenza, kan lægen godt ordinere Tamiflu til dig.

### **Brug af Tamiflu sammen med mad og drikke**

Tamiflu skal sluges med vand. Du kan tage Tamiflu med eller uden mad, selvom det anbefales at tage Tamiflu sammen med mad for at nedsætte risikoen for at føle sig syg (kvalme eller opkastning).

### **Graviditet og amning**

Spørg dit apotek til råds, før du tager nogen form for medicin. Tamiflus mulige virkninger på det ufødte barn kendes ikke. Du skal fortælle lægen hvis du er gravid, tror du er gravid eller prøver på at blive gravid, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

Tamiflus virkninger på det ammende barn kendes ikke. Du skal fortælle det til lægen, hvis du ammer, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Tamiflu har ringe eller ingen indflydelse på evnen til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj eller maskiner.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE TAMIFLU**

Tag altid Tamiflu nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Tag Tamiflu så snart du får recepten, da det hjælper til med at hæmme spredningen af influenzavirus i kroppen.

Du skal sluge Tamiflu-kapslerne hele med vand. Du må ikke brække Tamiflu-kapslerne over eller tygge dem.

Den sædvanlige dosering er:

### ***Behandling***

Unge (13 - 17 år) og voksne:

30 mg og 45 mg kapsler kan bruges af voksne og unge i stedet for 75 mg kapslerne.

Til behandling af influenza skal du tage en 30 mg kapsel og en 45 mg kapsel, så snart du har fået din recept. Derefter skal du tage en 30 mg kapsel og en 45 mg kapsel to gange om dagen (normalt er det bedst at tage en 30 mg kapsel og en 45 mg kapsel om morgenen og en 30 mg og en 45 mg om aftenen i fem dage). Det er vigtigt at følge behandlingen i alle 5 dage, selvom du hurtigt skulle begynde at føle dig bedre.

Spædbørn, som er 1 år eller ældre og børn i alderen 2 til 12 år: Suspensionen kan bruges i stedet for kapsler.

Børn, som vejer > 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan tage en 75-mg dosis Tamiflu-kapsler to gange daglig i 5 dage.

Du skal give det antal kapsler til dit barn, som din læge har ordineret.

Den sædvanlige dosis til behandling af influenza hos børn afhænger af barnets vægt (se nedenstående tabel):

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 5 dage (Behandling)</b>
Mindre end eller lig med 15 kg	30 mg to gange daglig
Mere end 15 kg og op til 23 kg	45 mg to gange daglig
Mere end 23 kg og op til 40 kg	60 mg to gange daglig
Mere end 40 kg	75 mg to gange daglig (75 mg består af en 30 mg dosis + en 45 mg dosis)

### **Forebyggelse**

Tamiflu kan også anvendes til at forebygge af influenza efter at du er blevet udsat for smitte fra en smittet person, som f.eks. et familiemedlem.

#### Unge (13 – 17 år) og voksne:

30 mg og 45 mg kapsler kan bruges af voksne og unge i stedet for 75 mg kapslerne.

Tamiflu skal tages én gang daglig i 10 dage. Det bedste er at tage denne dosis om morgenen sammen med morgenmaden.

Spædbørn, som er 1 år eller ældre og børn i alderen 2 til 12 år: Tamiflu-suspension kan bruges i stedet for kapslerne.

Den sædvanlige dosis til forebyggelse af influenza hos børn afhænger af barnets vægt (se nedenstående tabel):

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 10 dage (forebyggelse)</b>
Mindre end eller højst 15 kg	30 mg en gang daglig
Mere end 15 kg og op til 23 kg	45 mg en gang daglig
Mere end 23 kg og op til 40 kg	60 mg en gang daglig
Mere end 40 kg	75 mg en gang daglig (75 mg fås af en dosis på 30 mg plus en dosis på 45 mg)

Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Tamiflu, hvis det ordineres til at forebygge influenza.

### **Hvis du har taget for mange Tamiflu-kapsler**

Kontakt straks din læge eller apotek.

### **Hvis du har glemt at tage Tamiflu**

Tag ikke en dobbeltdosis for at erstatte den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Tamiflu**

Der kommer ingen bivirkninger, selvom du holder op med at tage Tamiflu, før lægen har tilrådet det. Hvis du holder op med at tage Tamiflu før lægen har tilrådet det, kan influenzasymptomerne vende tilbage.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Tamiflu kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **- Almindelige bivirkninger med Tamiflu**

De almindeligst forekommende bivirkninger af Tamiflu er kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og hovedpine. For det meste optræder disse bivirkninger kun efter første dosis af medicinen og forsvinder normalt, når behandlingen fortsættes. Hyppigheden af bivirkningerne nedsættes, hvis lægemidlet tages sammen med føde.

### **- Mindre almindelige bivirkninger med Tamiflu**

#### **Voksne og unge (børn i alderen 13 år eller ældre)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er oppustethed i øvre maveregion, blødning i mave-tarmkanalen, bronkitis, infektioner i øvre luftveje, svimmelhed, træthed,

søvnbesvær, hudreaktioner, milde til alvorlige forstyrrelser i leverfunktionen, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

Influenza kan blive sat i forbindelse med forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som omfatter hallucinationer, delirium og unormal adfærd, som i visse tilfælde havde dødelig udgang. Disse hændelser kan forekomme i forbindelse med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlyst alvorlige sygdomme.

Under behandling med Tamiflu er der rapporteret om tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

### **Børn (i alderen 1 til 12 år)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er ørebetændelse, lungebetændelse, bihulebetændelse, bronchitis, forværring af eksisterende astma, næseblødning, øresygdomme, betændelse i huden, hævede lymfeknuder, øjenkatarr, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

*Hvis du eller dit barn tit bliver syg, skal du informere din læge herom. Du skal også fortælle lægen, hvis influenzasymptomerne forværres eller hvis feberen fortsætter.*

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Tamiflu efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Ingen specielle opbevaringsbetingelser.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Tamiflu indeholder:**

- Aktivt stof: oseltamivirphosphat (30 mg og 45 mg oseltamivir i hver sin hårde kapsel)
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapselindhold, 30 mg og 45 mg: prægelatineret stivelse, talcum, povidon, croscarmellosenatrium og natriumstearylfumarat
  - Kapselskallen, 30 mg kapsler: gelatine, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), og titandioxid (E171)
  - Kapselskallen, 45 mg kapsler: gelatine, sort jernoxid (E172) og titandioxid (E171)
  - Påtrykt blæk, 30 mg og 45 mg kapsler: shellak (E904), titandioxid (E171) og FD og C Blue 2 (indigokarmin E132).

## Udseende og pakningsstørrelser

30 mg hårde kapsler består af en lysegul, ugenomsigtig krop, påtrykt ”ROCHE” og en lysegul, ugenomsigtig hætte, påtrykt ”30 mg”. Påtrykningerne er blå.

45 mg hårde kapsler består af en grå, ugenomsigtig krop, påtrykt ”ROCHE” og en grå, ugenomsigtig hætte, påtrykt ”45 mg”. Påtrykningerne er blå.

Tamiflu 30 mg og 45 mg hårde kapsler fås i blisterpakninger med 10 kapsler.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

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

Hvis du vil have yderligere informationer om medicinen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

(See United Kingdom)

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

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

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### Österreich

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

### Ελλάδα

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

### Polska

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {dato}**

Du kan finde yderligere information om Tamiflu på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Tamiflu 75 mg hårde kapsler Oseltamivir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tamiflu til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tamiflu
3. Sådan skal du tage Tamiflu
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

#### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

- Tamiflu er ordineret til dig til behandling eller forebyggelse af influenza.
- Tamiflu tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes "neuraminidasehæmmere". Disse lægemidler forhindrer influenzavirus i at sprede sig i kroppen og hjælper dermed til at mildne eller forebygge influenzasyntomerne.
- Influenza er en infektion forårsaget af influenzavirus. Tegnene (symptomerne) på influenza omfatter pludseligt indsættende feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hoste, næse der løber eller er stoppet, hovedpine, muskelsmerter og ofte ekstrem træthed. Disse symptomer kan også skyldes andre infektioner end influenza. Rigtig influenza optræder kun i årlige udbrud (epidemier) på tidspunkter, hvor influenzavira er spredt blandt lokalbefolkningen. Uden for den epidemiske periode skyldes disse symptomer hovedsageligt andre infektioner eller sygdomme.

#### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TAMIFLU

##### Tag ikke Tamiflu

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aktivt stof eller et af de øvrige indholdsstoffer.

##### Vær ekstra forsigtig med at tage Tamiflu

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor anden medicin
- hvis du har problemer med nyrerne

##### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Tamiflu kan tages sammen med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyre (Aspirin). Det forventes ikke at Tamiflu ændrer effekten af andre lægemidler.

##### Er der interaktion med influenzavaccine?

**Tamiflu erstatter ikke en influenzavaccination.** Tamiflu påvirker ikke effekten af influenzavaccine. Selvom du allerede er vaccineret imod influenza, kan lægen godt ordinere Tamiflu til dig.

### **Brug af Tamiflu sammen med mad og drikke**

Tamiflu skal sluges med vand. Du kan tage Tamiflu med eller uden mad, selvom det anbefales at tage Tamiflu sammen med mad for at nedsætte risikoen for at føle sig syg (kvalme eller opkastning).

### **Graviditet og amning**

Spørg dit apotek til råds, før du tager nogen form for medicin. Tamiflus mulige virkninger på det ufødte barn kendes ikke. Du skal fortælle lægen hvis du er gravid, tror du er gravid eller prøver på at blive gravid, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

Tamiflus virkninger på det ammende barn kendes ikke. Du skal fortælle det til lægen, hvis du ammer, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Tamiflu har ringe eller ingen indflydelse på evnen til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj eller maskiner.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE TAMIFLU**

Tag altid Tamiflu nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Tag Tamiflu så snart du får recepten, da det hjælper til med at hæmme spredningen af influenzavirus i kroppen.

Du skal sluge Tamiflu-kapslerne hele med vand. Du må ikke brække Tamiflu-kapslerne over eller tygge dem.

Den sædvanlige dosering er:

### **Behandling**

Unge (13 - 17 år) og voksne: Til behandling af influenza skal du tage en kapsel, så snart du har fået din recept. Derefter skal du tage en kapsel to gange om dagen (normalt er det bedst at tage en kapsel om morgenen og en om aftenen i fem dage). Det er vigtigt at følge behandlingen i alle 5 dage, selvom du hurtigt skulle begynde at føle dig bedre.

30 mg og 45 mg kapsler kan bruges af voksne og unge i stedet for 75 mg kapslerne.

Spædbørn, som er 1 år eller ældre og børn i alderen 2 til 12 år: Der kan i stedet bruges suspension eller 30 mg og 45 mg kapsler.

Børn, som vejer > 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan tage Tamiflu 75 mg kapsler to gange daglig i 5 dage.

### **Forebyggelse**

Tamiflu kan også anvendes til at forebygge af influenza efter at du er blevet udsat for smitte fra en smittet person, som f.eks. et familiemedlem.

Unge (13 – 17 år) og voksne: Til forebyggelse af influenza efter, du har været udsat for smitte fra en anden smittet person, skal du tage Tamiflu en gang daglig i 10 dage. Det bedste er at tage denne dosis om morgenen sammen med morgenmaden.

Spædbørn, som er 1 år eller ældre og børn i alderen 2 til 12 år: Der kan i stedet bruges Tamiflu-suspension eller 30 mg og 45 mg kapsler.

Børn, som vejer > 40 kg, og som kan sluge kapsler, kan tage Tamiflu 75 mg kapsler en gang daglig i 10 dage.

Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Tamiflu. Hvis det ordineres til at forebygge influenza.

### **Hvis du har taget for mange Tamiflu-kapsler**

Kontakt straks din læge eller apotek.

### **Hvis du har glemt at tage Tamiflu**

Tag ikke en dobbeltdosis for at erstatte den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Tamiflu**

Der kommer ingen bivirkninger, selvom du holder op med at tage Tamiflu, før lægen har tilrådet det. Hvis du holder op med at tage Tamiflu før lægen har tilrådet det, kan influenzasymptomerne vende tilbage.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Tamiflu kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **- Almindelige bivirkninger med Tamiflu**

De almindeligst forekommende bivirkninger af Tamiflu er kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og hovedpine. For det meste optræder disse bivirkninger kun efter første dosis af medicinen og forsvinder normalt, når behandlingen fortsættes. Hyppigheden af bivirkningerne nedsættes, hvis lægemidlet tages sammen med føde.

### **- Mindre almindelige bivirkninger med Tamiflu**

#### **Voksne og unge (børn i alderen 13 år eller ældre)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er oppustethed i øvre maveregion, blødning i mave-tarmkanalen, bronkitis, infektioner i øvre luftveje, svimmelhed, træthed, søvnbesvær, hudreaktioner, milde til alvorlige forstyrrelser i leverfunktionen, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

Influenza kan blive sat i forbindelse med forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som omfatter hallucinationer, delirium og unormal adfærd, som i visse tilfælde havde dødelig udgang. Disse hændelser kan forekomme i forbindelse med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlyst alvorlige sygdomme.

Under behandling med Tamiflu er der rapporteret om tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

#### **Børn (i alderen 1 til 12 år)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er ørebetændelse, lungebetændelse, bihulebetændelse, bronkitis, forværring af eksisterende astma, næseblødning, øresygdomme, betændelse i huden, hævede lymfeknuder, øjenkatarr, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

***Hvis du eller dit barn tit bliver syg, skal du informere din læge herom. Du skal også fortælle lægen, hvis influenzasymptomerne forværres eller hvis feberen fortsætter.***

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Tamiflu efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Ingen specielle opbevaringsbetingelser.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Tamiflu indeholder:

- Aktivt stof: oseltamivirphosphat (75 mg i hver hård kapsel)
- Øvrige indholdsstoffer:  
Kapselindhold: prægelatineret stivelse, talcum, povidon, croscarmellosenatrium og natriumstearylfumarat  
Kapselskallen: gelatine, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172) og titandioxid (E171)  
Påtrykt blæk: shellak (E904), titandioxid (E171) og indigokarmin (E132).

### Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler består af en grå, ugenomsigtig krop, påtrykt ”ROCHE” og en lysegul, ugenomsigtig hætte, påtrykt ”75 mg”. Påtrykningerne er blå.

Tamiflu 75 mg hårde kapsler fås i blisterpakninger med 10 kapsler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

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

Hvis du vil have yderligere informationer om medicinen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {dato}**

De kan finde yderligere information om Tamiflu på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Tamiflu 12 mg/ml pulver til oral suspension Oseltamivir

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tamiflu til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tamiflu
3. Hvordan du tager Tamiflu
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

#### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

- Tamiflu er ordineret til dig til behandling eller forebyggelse af influenza.
- Tamiflu tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes "neuraminidasehæmmere". Disse lægemidler forhindrer influenzavirus i at sprede sig i kroppen og hjælper dermed til at mildne eller forebygge influenzasymptomerne.
- Influenza er en infektion forårsaget af influenzavirus. Tegnene på influenza (symptomerne) omfatter pludseligt indsættende feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hoste, næse der løber eller er stoppet, hovedpine, muskelsmerter og ofte ekstrem træthed. Disse symptomer kan også skyldes andre infektioner end influenza. Rigtig influenza optræder kun i årlige udbrud (epidemier) på tidspunkter, hvor influenzavira er spredt blandt lokalbefolkningen. Uden for den epidemiske periode skyldes disse symptomer hovedsageligt andre infektioner eller sygdomme.

#### 2. DET SKAL DU VIDE FØR DU BEGYNDER AT TAGE TAMIFLU

##### Tag ikke Tamiflu

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aktivt stof eller et af de øvrige indholdsstoffer

##### Vær ekstra forsigtig med at tage Tamiflu

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor anden medicin
- hvis du har problemer med nyrerne

##### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Tamiflu kan tages sammen med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyre (Aspirin). Det forventes ikke at Tamiflu ændrer effekten af andre lægemidler.

##### Er der interaktion med influenzavaccine?

**Tamiflu erstatter ikke en influenzavaccination.** Tamiflu påvirker ikke effekten af influenzavaccine. Selvom du allerede er vaccineret imod influenza, kan lægen godt ordinere Tamiflu til dig.

### **Brug af Tamiflu sammen med mad og drikke**

Du kan tage Tamiflu oral suspension med eller uden mad, selvom det anbefales at tage Tamiflu sammen med mad for at nedsætte risikoen for at føle sig syg (kvalme eller opkastning). Tamiflu kan også tages med et glas vand.

### **Graviditet og amning**

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin. Tamiflus virkninger på det ufødte barn kendes ikke. Du skal fortælle lægen hvis du er gravid, tror du er gravid eller prøver på at blive gravid, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

Tamiflus virkninger på det ammende barn kendes ikke. Du skal fortælle det til lægen, hvis du ammer, så lægen kan beslutte om Tamiflu er det rigtige til dig.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Tamiflu har ringe eller ingen indflydelse på evnen til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Vigtig Information om nogle af indholdsstofferne i Tamiflu**

Før du tager Tamiflu, skal du sikre dig, at den receptudstedende læge kender til det, hvis du lider af arvelig fructose intolerance.

Denne medicin indeholder sorbitol, som er en form for fructose.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE TAMIFLU**

Tag altid Tamiflu nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Tag Tamiflu så snart du får recepten, da det hjælper til med at hæmme spredningen af influenzavirus i kroppen.

Den sædvanlig dosering er:

### **Hvor meget Tamiflu skal der gives til spædbørn, som er 1 år eller ældre og til børn i alderen 2 til 12 år**

#### ***Behandling***

Du skal give dit barn så meget oral suspension, som din læge har ordineret.

Du kan i stedet bruge 30 mg og 45 mg kapsler.

Den sædvanlige dosis til behandling af influenza hos børn afhænger af barnets vægt (se nedenstående tabel):

<b>Legemsvægt</b>	<b>Anbefalet dosis i 5 dage (behandling)</b>
Mindre end eller højst 15 kg	30 mg to gange daglig
Mere end 15 kg og op til 23 kg	45 mg to gange daglig
Mere end 23 kg og op til 40 kg	60 mg to gange daglig
Mere end 40 kg	75 mg to gange daglig (75 mg fås af en dosis på 30 mg plus en dosis på 45 mg)

#### ***Forebyggelse***

Tamiflu kan også bruges til at forebygge influenza efter at du er blevet udsat for smitte fra en smittet person, som f.eks. et familiemedlem.

30 mg og 45 mg kapsler kan bruges i stedet for suspensionen.

Tamiflu skal tages én gang daglig i 10 dage. Det bedste er at tage denne dosis om morgenen sammen med morgenmaden.

Den sædvanlige dosis til forebyggelse af influenza hos børn afhænger af barnets vægt (se nedenstående tabel):

Legemsvægt	Anbefalet dosis i 10 dage (forebyggelse)
Mindre end eller højst 15 kg	30 mg en gang daglig
Mere end 15 kg og op til 23 kg	45 mg en gang daglig
Mere end 23 kg og op til 40 kg	60 mg en gang daglig
Mere end 40 kg	75 mg en gang daglig (75 mg fås af en dosis på 30 mg plus en dosis på 45 mg)

Børn, som vejer > 40 kg, og som kan tage kapsler, kan tage en 75 mg dosis Tamiflu-kapsler en gang daglig i 10 dage.

Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Tamiflu, hvis det ordineres til at forebygge influenza.

### **Hvor meget Tamiflu skal der gives til unge (13 – 17 år) og voksne**

Suspensionen kan anvendes af voksne og unge i stedet for kapslerne.  
30 mg og 45 mg kapsler kan bruges i stedet for suspensionen.

#### **Behandling**

Din læge vil normalt ordinere en dosis på 75 mg Tamiflu to gange daglig i 5 dage.

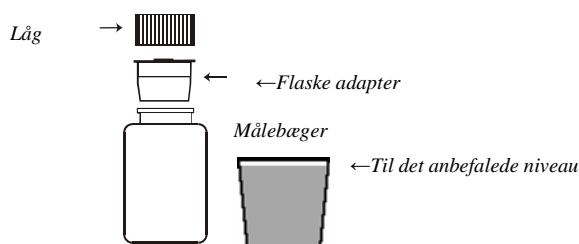
#### **Forebyggelse**

Din læge vil normalt ordinere en dosis på 75 mg Tamiflu en gang daglig i 10 dage. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Tamiflu.

*En enkeltdosis på 75 mg Tamiflu kræver to doser af suspensionen: en dosis på 30 mg og en dosis på 45 mg.*

#### **a) HVORDAN FREMSTILLES DEN ORALE SUSPENSION:**

*Apoteket har måske fremstillet den orale suspension til dig, når du henter din medicin. Du kan dog let fremstille den selv, hvis det ikke er sket. **Du behøver kun at fremstille suspensionen en gang**, naturligvis når du påbegynder behandlingen. Derefter er alt, hvad du behøver at gøre at ryste suspensionen godt og trække den anbefalede dosis op.*

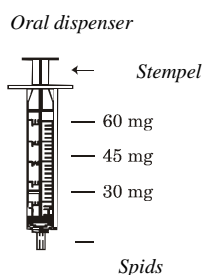


**Figur 1**

1. Bank let på den lukkede flaske flere gange for at løsne pulveret.
2. Afmål 52 ml vand ved at fylde målebægeret op til det afmærkede niveau (målebægeret er vedlagt i kartonen). **Du skal altid bruge 52 ml vand**, uanset hvilken dosis du har fået anbefalet.
3. Hæld de 52 ml vand i flasken, luk flasken igen og ryst den godt i 15 sekunder.
4. Tag låget af og sæt flaskeadaptoren på plads i flaskehalsen.
5. Luk flasken tæt ved at skrue låget fast på toppen af flaskeadaptoren. Derved sikres det, at flaskeadaptoren passer rigtigt til flasken.

## b) HVORDAN DU AFMÅLER OG TAGER EN DOSIS ORAL SUSPENSION:

**Ryst altid flasken med Tamiflu oral suspension omhyggeligt før anvendelsen!**



**Figur 2**



**Figur 3**

### Hvordan afmåles den korrekte mængde suspension:

1. Ryst den lukkede flaske med Tamiflu oral suspension omhyggeligt før anvendelsen.
2. Tag dispensereren frem (se figur 2) og pres stemplet helt ned mod spidsen af dispensereren. Anvend altid den dispenser, som følger med medicinen til at afmåle den korrekte dosis.
3. Skru låget af flasken med oral suspension.
4. Sæt spidsen af dispensereren ned i flaskeadapteren.
5. Vend bunden i vejret på det hele (flaske og dispenser) (se figur 3).
6. Skub langsomt stemplet op til det mærke, som angiver den dosis, du skal tage.
7. Vend det hele til opret stilling.
8. Fjern langsomt dispensereren fra flasken.
9. Kom suspensionen direkte i munden ved at trykke stemplet i dispensereren ned. Synk medicinen. Du må godt drikke eller spise efter at have taget medicinen.
10. Skil dispensereren ad umiddelbart efter at medicinen er taget og vask begge dele under rindende postevand.

### Hvis du har taget for meget Tamiflu

Kontakt straks din læge eller apotek.

### Hvis du har glemt at tage Tamiflu

Tag ikke en dobbeltdosis for at erstatte den glemte dosis.

### Hvis du holder op med at tage Tamiflu

Der kommer ingen bivirkninger selvom du holder op med at tage Tamiflu, før lægen har tilrådet det. Hvis du holder op med at tage Tamiflu før lægen har tilrådet det, kan influenzasymptomerne vende tilbage.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. BIVIRKNINGER

Tamiflu kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### - Almindelige bivirkninger med Tamiflu

De almindeligst forekommende bivirkninger af Tamiflu er kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og hovedpine. For det meste optræder disse bivirkninger kun efter første dosis af medicinen og

forsvinder normalt, når behandlingen fortsættes. Hyppigheden af bivirkningerne nedsættes, hvis lægemidlet tages sammen med føde.

#### - **Mindre almindelige bivirkninger med Tamiflu**

##### **Voksne og unge (børn i alderen 13 år eller ældre)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er oppustethed i øvre maveregion, blødning i mave-tarmkanalen, bronkitis, infektioner i øvre luftveje, svimmelhed, træthed, søvnbesvær, hudreaktioner, milde til alvorlige forstyrrelser i leverfunktionen, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

Influenza kan blive sat i forbindelse med forskellige neurologiske og adfærdsmæssige symptomer, som omfatter hallucinationer, delirium og unormal adfærd, som i visse tilfælde havde dødelig udgang. Disse hændelser kan forekomme i forbindelse med encephalitis eller encephalopati, men kan også forekomme uden åbenlyst alvorlige sygdomme.

Under behandling med Tamiflu er der rapporteret om tilfælde af kramper og delirium (inklusive symptomer så som ændret bevidsthedsniveau, konfusion, abnorm adfærd, vildfarelse, hallucinationer, ophidselse, ængstelse, mareridt). I meget få tilfælde ledte dette til ulykkesbetingede skader eller fatale hændelser. Disse hændelser er primært indrapporteret hos pædiatriske eller unge patienter og var ofte pludseligt indtrædende og hurtigt overstået. Effekten af Tamiflu i disse hændelser er ukendt. Sådanne neuropsykiatriske hændelser er også blevet rapporteret hos patienter med influenza, som ikke fik Tamiflu.

##### **Børn (i alderen 1 til 12 år)**

Andre, mindre almindelige bivirkninger, som også kan skyldes influenza, er ørebetændelse, lungebetændelse, bihulebetændelse, bronkitis, forværring af eksisterende astma, næseblødning, øresygdomme, betændelse i huden, hævede lymfeknuder, øjenkatar, synsforstyrrelser og uregelmæssigheder i hjerterytmen.

*Hvis du eller dit barn tit bliver syg, skal du informere din læge herom. Du skal også fortælle lægen, hvis influenzasymptomerne forværres eller hvis feberen fortsætter.*

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. SÅDAN OPBEVARER DU TAMIFLU**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Tamiflu-pulver til oral suspension efter den udløbsdato (Exp) der står på pakningen og flasken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Pulver: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Efter rekonstituering kan du opbevare suspensionen enten ved stuetemperatur (ikke temperaturer over 25° C) i 10 dage eller i køleskabet (2° C - 8° C) i 17 dage.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Tamiflu indeholder:**

- Aktiv stof: oseltamivirphosphat (12 mg/ml oseltamivir efter rekonstituering)

- Øvrige (inaktive) indholdsstoffer er: sorbitol (E420), natriumdihydrogencitrat (E331[a]), xanthangummi (E415), natriumbenzoat (E211), saccharinnatrium (E954), titandioxid (E171) og smagsstof.

### Udseende og pakningsstørrelser

Pulveret er et granulat eller klumpet granulat med en hvid til lysegul farve.

Tamiflu 12 mg/ml pulver til oral suspension fås i en flaske, som indeholder 30 g pulver til opblanding med vand.

Kartonen indeholder også 1 målebæger, 1 flaskeadapter (til at hjælpe til med at få lægemidlet op i dispensereren) og 1 dispenser (for at kunne indtage den korrekte mængde lægemiddel i munden). På dispensereren er der afsat mærker for 30 mg, 45 mg og 60 mg af lægemidlet (se fig. 1 og 2 nedenfor).

Med hensyn til detaljerede oplysninger om hvorledes den orale suspension fremstilles, hvordan den udmåles og hvordan medicinen indtages, se pkt. 3, "Hvordan du tager Tamiflu".

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

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

Hvis du vil have yderligere informationer om medicinen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {dato}**

Du kan finde yderligere information om Tamiflu på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.