

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 30 mg harde capsule.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig lichtgeel deel met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgeel dop met de opdruk "30 mg". De opdrukken zijn blauw.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Bij patiënten van één jaar of ouder die de typische symptomen van influenza vertonen, op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking. De werkzaamheid is aangetoond wanneer de behandeling wordt gestart binnen twee dagen vanaf eerste aanvang van de symptomen. Deze indicatie is gebaseerd op klinische studies met natuurlijk voorkomend influenza, waarbij influenza A de meest voorkomende infectie was (zie rubriek 5.1).

Preventie van influenza

- Na blootstelling aan een klinisch vastgesteld geval van influenza bij personen van één jaar of ouder op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking.
- Het juiste gebruik van Tamiflu voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval op geleide van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft. In uitzonderlijke gevallen (bijv. in geval dat de circulerende virusstam en de vaccin virusstam niet overeenkomen en in geval van een pandemie) kan seizoenspreventie overwogen worden bij personen van één jaar of ouder.

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tamiflu capsules en Tamiflu suspensie zijn bioequivalente formuleringen. Doses van 75 mg kunnen worden ingenomen als

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

Volwassenen, adolescenten of kinderen (> 40 kg) die niet in staat zijn capsules door te slikken kunnen de geschikte doses Tamiflu suspensie krijgen.

Tamiflu wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.3).

Behandeling van influenza

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

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen orale dosis is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 5 dagen.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

De volgende doseringsvoorschriften - op geleide van gewicht - worden aanbevolen:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 5 dagen
≤ 15 kg	30 mg tweemaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg tweemaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg tweemaal daags
> 40 kg	75 mg tweemaal daags

Kinderen die meer wegen dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, kunnen behandeld worden met de dosering voor volwassenen, 75 mg capsule tweemaal daags gedurende 5 dagen, als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie van influenza

Preventie na blootstelling

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen dosis voor de preventie van influenza volgende op nauw contact met een geïnfecteerd persoon is éénmaal daags 75 mg oseltamivir gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden binnen twee dagen na contact met een geïnfecteerd persoon.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

De aanbevolen preventiedosis na blootstelling is:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 10 dagen
≤ 15 kg	30 mg eenmaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg eenmaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg eenmaal daags
> 40 kg	75 mg eenmaal daags

Kinderen die meer dan 40 kg wegen en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen ook preventief behandeld worden met éénmaal daags een 75 mg capsule gedurende 10 dagen als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

De aanbevolen dosering voor preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is éénmaal daags 75 mg oseltamivir voor een periode tot 6 weken.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Behandeling van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie. De aanbevolen doseringen worden nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij behandeling
> 30 (ml/min)	75 mg tweemaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags of 30 mg suspensie tweemaal daags, of 30 mg capsules tweemaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Preventie van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie zoals nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij preventie
> 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg iedere tweede dag of 30 mg suspensie eenmaal daags, of 30 mg capsules eenmaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing nodig tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor ernstige nierinsufficiëntie

Kinderen

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling en de preventie van influenza met oseltamivir bij kinderen jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij ofwel de behandeling ofwel de preventie van influenza bij immuun-gecompromitteerde patiënten zijn niet vastgesteld.

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

Tamiflu is geen vervanging voor influenzavaccinatie. Gebruik van Tamiflu mag de evaluatie van individuen voor jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt

slechts zolang als Tamiflu ingenomen wordt. Tamiflu dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling en de preventie van influenza wanneer betrouwbare epidemiologische cijfers aangeven dat influenza heerst onder de bevolking.

Ernstige nierinsufficiëntie

Voor zowel behandeling als preventie bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisaanpassing aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dosisaanpassing is niet vereist bij gelijktijdige toediening met probenecide bij patiënten met een normale nierfunctie. Gelijktijdige toediening met probenecide, een krachtige remmer van de anionische route van de renale tubulaire secretie, resulteert in een ongeveer 2-voudige toename in blootstelling aan de actieve metaboliet van oseltamivir. Oseltamivir heeft geen kinetische interactie met amoxicilline, dat wordt uitgescheiden via dezelfde route. Dit duidt erop dat de oseltamivir interactie met deze route zwak is.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen met oseltamivir of de belangrijkste metaboliet, wanneer oseltamivir gelijktijdig wordt toegediend met paracetamol, acetylsalicylzuur, cimetidine of met antacida (magnesium- en aluminiumhydroxides en calciumcarbonaten).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Oseltamivir mag daarom alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Bij zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet worden uitgescheiden in humane moedermelk. Oseltamivir dient daarom alleen bij borstvoeding gebruikt te worden als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de zuigeling rechtvaardigt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van meer dan 2107 volwassen en 1032 pediatrie patiënten die onder behandeling zijn voor influenza, en op gegevens van meer dan 2914 volwassen en 99 pediatrie patiënten die Tamiflu voor de profylaxe van influenza kregen in klinische onderzoeken.

Bij volwassenen waren de meest gemelde bijwerkingen braken en misselijkheid in de behandelingsonderzoeken, en misselijkheid en hoofdpijn in de preventieonderzoeken. Het merendeel

van deze bijwerkingen werden gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandeldag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was de meest gemelde bijwerking braken.

De bijwerkingen in onderstaande tabellen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden (< 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn aan de bijbehorende categorie in de tabellen toegevoegd volgens de samengevoegde analyse van klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten:

Meest frequente bijwerkingen ($\geq 1\%$ in de oseltamivir groep) in onderzoeken naar Tamiflu voor de behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten of door Post-Marketing Surveillance

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerking			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infecties en parasitaire aandoeningen <i>Vaak:</i> Bronchitis Acute bronchitis Infecties van de bovenste luchtwegen	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Psychische stoornissen <i>Soms:</i> Hallucinaties ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Zenuwstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Hoofdpijn <i>Vaak:</i> Insomnia <i>Soms:</i> Convulsies ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> Duizeligheid	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Hoesten Rinorroe	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Maagdarmsstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Misselijkheid ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerking			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<i>Vaak:</i>				
Braken ^c	8 %	3 %	2 %	1 %
Pijn in de (onder)buik	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarree	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Soms:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Huiduitslag ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczeem ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Algemene aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Duizeligheid	2 %	3 %	2 %	2 %
Vermoeidheid	1 %	1 %	8 %	8 %
Pijn	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Dit zijn voorvallen die vastgesteld zijn tijdens post-marketing surveillance. Ze werden ook gemeld in de samengevoegde klinische onderzoeken met de frequentie zoals aangegeven in bovenstaande tabel.

^b Proefpersonen bij wie alleen misselijkheid optrad; personen bij wie misselijkheid optrad samen met braken zijn niet meegerekend.

^c Het verschil tussen de placebo en de oseltamivir groepen was statistisch significant.

Behandeling en preventie van influenza bij kinderen:

De onderstaande tabel toont de meest frequent gemelde bijwerkingen van klinische onderzoeken bij kinderen.

Meest frequente bijwerkingen (≥ 1 % in de oseltamivir groep in de behandelingsonderzoeken en ≥ 10 % in de oseltamivir groep in het profylaxe onderzoek) bij kinderen

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerking			
	Behandeling		Behandeling	Preventie ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Longontsteking	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Middenoorontsteking	9 %	11 %	1 %	2 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Lymfadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerking			
	Behandeling		Behandeling	Preventie ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Astma (incl. verergerde) Neusbloeding	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Braken Diarree <i>Vaak:</i> Misselijkheid Pijn in de (onder)buik	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Oogaandoeningen <i>Vaak:</i> Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> Ooraandoening ^c Trommelvlies aandoening	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Het preventieonderzoek had geen placebo arm, d.w.z. het was een ongecontroleerd onderzoek.

^b Eenheidsdosering = op gewicht gebaseerde dosering (zie rubriek 4.2).

^c Patiënten ondervonden oorkwalen en oorpijn.

In het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen met reeds bestaande bronchiale astma kwalitatief gelijk aan dat van anderszins gezonde kinderen.

Verdere post-marketing surveillance gegevens van geselecteerde ernstige bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie onbekend: overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen, waaronder gebeurtenissen zoals hallucinaties, delier en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij encefalitis of encefalopathie, maar kunnen ook optreden zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Bij patiënten met influenza die Tamiflu kregen, zijn er postmarketing meldingen geweest van convulsies en delier (inclusief symptomen als verandering van het bewustzijnsniveau, verwardheid, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, agitatie, angst en nachtmerries). In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel of fatale afloop. Deze gebeurtenissen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten, ontstonden vaak abrupt en verdwenen snel weer. De bijdrage van Tamiflu aan deze gebeurtenissen is onbekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen werden ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu kregen.

Oogaandoeningen

Frequentie onbekend: visuele stoornis.

Hartaandoening

Frequentie onbekend: hartritmestoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: maag-darmbloedingen en hemorragische colitis.

Lever- en galaandoeningen

Frequentie onbekend: lever- en galsysteem aandoeningen, waaronder hepatitis en verhoogde leverenzymen bij patiënten met een griepachtige aandoening. Deze meldingen omvatten fatale fulminante hepatitis/leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie onbekend: ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en angioneurotisch oedeem.

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Er waren geen klinisch relevante verschillen, in de veiligheidspopulatie van oudere patiënten die behandeld werden met oseltamivir of placebo, in vergelijking met de volwassen populatie in de leeftijd tot 65 jaar.

Het bijwerkingenprofiel bij adolescenten en patiënten met chronische hart- en/of ademhalingsstelselaandoeningen was kwalitatief gezien identiek aan dat van gezonde jong volwassenen.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering. Echter de te verwachten uitingen van acute overdosering zijn misselijkheid, met of zonder braken en duizeligheid. In het geval van overdosering dienen patiënten de behandeling te staken. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal, ATC code: J05AH02

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

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

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

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

Verminderde gevoeligheid van viraal neuraminidase

Er is geen bewijs voor het optreden van geneesmiddelresistentie geassocieerd met het gebruik van Tamiflu in tot op heden uitgevoerde klinische post expositie studies (7 dagen), post expositie binnen groepen huishoudens (10 dagen) en seizoensgebonden (42 dagen) preventie van influenza.

Het risico op het ontstaan van influenzavirussen met een verminderde gevoeligheid of duidelijke resistentie tegen oseltamivir werd onderzocht tijdens Roche gesponsorde klinische studies. Alle patiënten droegen tijdelijk oseltamivir-resistent virus, klaarden het virus op normale wijze en vertoonden geen klinische verslechtering.

Patient Population	Patiënten met Resistente Mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Kinderen 1-12 jaar)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

De mate waarin resistentie voorkomt kan groter zijn in de jongste leeftijdsgroepen en bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva. Oseltamivir-resistente virussen die geïsoleerd werden van patiënten die met oseltamivir behandeld werden en oseltamivir-resistente laboratorium stammen van het influenza virus, bleken mutaties in N1 en N2 neuraminidasen te bevatten. Resistentie mutaties neigen viraal sub-type specifiek te zijn (inclusief degene die te vinden zijn in H5N1 varianten).

Natuurlijk voorkomende mutaties in influenza A/H1N1 virus die geassocieerd worden met een verminderde gevoeligheid voor oseltamivir *in vitro* werden geïdentificeerd bij patiënten die, gebaseerd op de gerapporteerde informatie, niet aan oseltamivir zijn blootgesteld. De mate van vermindering van de gevoeligheid voor oseltamivir en de prevalentie van dergelijke virussen lijken per seizoen en geografisch te variëren.

Behandeling van influenza-infectie

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

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder: Patiënten kwamen in aanmerking als zij werden aangemeld binnen 36 uur na aanvang van de symptomen, als ze koorts hadden $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ tezamen met ten minste één respiratoir symptoom (hoesten, neussymptomen of een zere keel) en ten minste één systemisch symptoom (myalgie, rillingen/zweeten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn). In een samengevoegde analyse van alle influenza-positieve volwassenen en adolescenten (N = 2413), opgenomen in de behandelingsstudies, verminderde oseltamivir 75 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen de mediane duur van de influenzaziekte verlaagde met ongeveer 1 dag van 5,2 dagen (95 % BI 4,9 – 5,5 dagen) in de placebogroep tot 4,2 dagen (95 % BI 4,0 – 4,4 dagen, $p \leq 0,0001$).

Het aandeel van personen die nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) ontwikkelden en daarvoor behandeld werden met antibiotica, was verminderd van 12,7 % (135/1063) in de placebogroep tot 8,6 % (116/1350) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0012$).

Behandeling van influenza bij populaties met een hoog risico: De mediane duur van influenza was niet significant verminderd bij bejaarde personen (≥ 65 jaar) en personen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening die tweemaal daags 75 mg oseltamivir kregen gedurende 5 dagen. De totale koortsduur was met een dag verminderd in de groepen die behandeld waren met oseltamivir. Bij de influenza-positieve bejaarden (64 % geïnfecteerd met influenza) verminderde oseltamivir significant de incidentie van nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica van 19 % (52/268) in de placebogroep tot 12 % (29/250) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0156$).

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

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

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

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

Preventie van influenza

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

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

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in een post expositie preventie studie bij huishoudens met volwassenen, adolescenten en kinderen met een leeftijd van 1-12 jaar, als indexpersoon of als familie-contacten. De primaire parameter voor de werkzaamheid in deze studie was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in de huishoudens. Profylactische behandeling met oseltamivir duurde 10 dagen. In de totale populatie was er een vermindering in de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in huishoudens van 20% (27/136) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (10/135) in de groep die wel preventie ontvingen (62,7% reductie [95% CI 26,0 - 81,2; p= 0,0042]). In huishoudens met influenza besmette personen was er een vermindering van de incidentie van influenza van 26% (23/89) in de groep die geen preventie ontvingen tot 11% (9/84) in de groep die wel preventie ontvingen (58,5% reductie [95% CI 15,6 - 79,6; p=0,0114]).

Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19% (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% in de groep die wel preventie ontvingen (64,4 % reductie [95 % CI 15,8 - 85,0] p= 0,0188]).

Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21% (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1% reductie [95% BI 22,0-94,9; p=0,0206]). De NNT voor de totale paediatrische populatie was 9 (95 % CI 7 - 24) en 8 (95 % CI 6, bovengrens niet meetbaar) in de gehele populatie (ITT) en bij de paediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Bejaarden

Tijdens de behandeling met vergelijkbare doseringen van oseltamivir bleek de blootstelling aan de actieve metaboliet in steady-state bij bejaarde personen (leeftijd 65-78 jaar) 25-35 % hoger dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Halfwaardetijden waargenomen bij bejaarden waren gelijk aan die bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn dosisaanpassingen voor bejaarde patiënten niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn van nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (Zie rubriek 4.2).

Kinderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Teratologie studies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een fertiliteitsstudie bij ratten, met doses tot 1500 mg/kg/dag, toonde op geen van beide seksen ongewenste effecten aan. In pre- en postnatale studies bij ratten, werd een verlengde partus

waargenomen bij 1500 mg/kg/dag. De veiligheidsmarge tussen humane blootstelling en de hoogste dosis zonder effect (500 mg/kg/dag) bij ratten is respectievelijk een factor 480 voor oseltamivir en een factor 44 voor de actieve metaboliet. De foetale blootstelling bij ratten en konijnen was ongeveer 15 tot 20 % van die van de moeder.

In zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet uitgescheiden wordt in humane melk, maar extrapolatie van de gegevens uit dierproeven levert schattingen op van 0,01 mg/dag en 0,3 mg/dag voor de respectievelijke stoffen.

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

In een twee weken durende studie met ongespeende ratten resulteerde een enkelvoudige dosis van 1000 mg/kg oseltamivirfosfaat bij 7 dagen oude puppen in de dood van de dieren, geassocieerd met ongewoon hoge blootstelling aan de pro-drug. Echter, een dosering van 2000 mg/kg aan 14 dagen oude ongespeende puppen, leidde in geen enkel geval tot de dood, noch tot enige andere significante effecten. Bij 500 mg/kg/dag toegediend tussen dag 7 en 21 *post partum* traden geen bijwerkingen op. Een studie met een eenmalige gift van 1000 mg/kg aan 7-, 14- en 24 dagen oude ratten suggereerde dat dit in de hersenen tot een pro-drug blootstelling resulteerde die respectievelijk 1500-, 650-, en 2-maal hoger is dan die bij volwassen (42 dagen oude) ratten gevonden werd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylfumaraat

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt:

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat 10 capsules in een triplex doordrukstrip (PVC/PE/PVDC, afgesloten met aluminiumfolie).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/02/222/003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste vernieuwing: 22 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 45 mg harde capsule.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Bij patiënten van één jaar of ouder die de typische symptomen van influenza vertonen, op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking. De werkzaamheid is aangetoond wanneer de behandeling wordt gestart binnen twee dagen vanaf eerste aanvang van de symptomen. Deze indicatie is gebaseerd op klinische studies met natuurlijk voorkomend influenza, waarbij influenza A de meest voorkomende infectie was (zie rubriek 5.1).

Preventie van influenza

- Na blootstelling aan een klinisch vastgesteld geval van influenza bij personen van één jaar of ouder op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking.
- Het juiste gebruik van Tamiflu voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval op geleide van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft. In uitzonderlijke gevallen (bijv. in geval dat de circulerende virusstam en de vaccin virusstam niet overeenkomen en in geval van een pandemie) kan seizoenspreventie overwogen worden bij personen van één jaar of ouder.

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tamiflu capsules en Tamiflu suspensie zijn bioequivalente formuleringen. Doses van 75 mg kunnen worden ingenomen als

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

Volwassenen, adolescenten of kinderen (> 40 kg) die niet in staat zijn capsules door te slikken kunnen de geschikte doses Tamiflu suspensie krijgen.

Tamiflu wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.3).

Behandeling van influenza

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

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen orale dosis is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 5 dagen.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

De volgende doseringsvoorschriften - op geleide van gewicht - worden aanbevolen:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 5 dagen
≤ 15 kg	30 mg tweemaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg tweemaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg tweemaal daags
> 40 kg	75 mg tweemaal daags

Kinderen die meer wegen dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, kunnen behandeld worden met de dosering voor volwassenen, 75 mg capsule tweemaal daags gedurende 5 dagen, als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie van influenza

Preventie na blootstelling

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen dosis voor de preventie van influenza volgende op nauw contact met een geïnfecteerd persoon is éénmaal daags 75 mg oseltamivir gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden binnen twee dagen na contact met een geïnfecteerd persoon.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

De aanbevolen preventiedosis na blootstelling is:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 10 dagen
≤ 15 kg	30 mg eenmaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg eenmaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg eenmaal daags
> 40 kg	75 mg eenmaal daags

Kinderen die meer dan 40 kg wegen en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen ook preventief behandeld worden met éénmaal daags een 75 mg capsule gedurende 10 dagen als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

De aanbevolen dosering voor preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is éénmaal daags 75 mg oseltamivir voor een periode tot 6 weken.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Behandeling van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie. De aanbevolen doseringen worden nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij behandeling
> 30 (ml/min)	75 mg tweemaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags of 30 mg suspensie tweemaal daags, of 30 mg capsules tweemaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Preventie van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie zoals nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij preventie
> 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg iedere tweede dag of 30 mg suspensie eenmaal daags, of 30 mg capsules eenmaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing nodig tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor ernstige nierinsufficiëntie

Kinderen

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling en de preventie van influenza met oseltamivir bij kinderen jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij ofwel de behandeling ofwel de preventie van influenza bij immuun-gecompromitteerde patiënten zijn niet vastgesteld.

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

Tamiflu is geen vervanging voor influenzavaccinatie.

Gebruik van Tamiflu mag de evaluatie van individuen voor jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt slechts zolang als Tamiflu ingenomen wordt. Tamiflu dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling en de preventie van influenza wanneer betrouwbare epidemiologische cijfers aangeven dat influenza heerst onder de bevolking.

Ernstige nierinsufficiëntie

Voor zowel behandeling als preventie bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisaanpassing aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dosisaanpassing is niet vereist bij gelijktijdige toediening met probenecide bij patiënten met een normale nierfunctie. Gelijktijdige toediening met probenecide, een krachtige remmer van de anionische route van de renale tubulaire secretie, resulteert in een ongeveer 2-voudige toename in blootstelling aan de actieve metaboliet van oseltamivir. Oseltamivir heeft geen kinetische interactie met amoxicilline, dat wordt uitgescheiden via dezelfde route. Dit duidt erop dat de oseltamivir interactie met deze route zwak is.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen met oseltamivir of de belangrijkste metaboliet, wanneer oseltamivir gelijktijdig wordt toegediend met paracetamol, acetylsalicylzuur, cimetidine of met antacida (magnesium- en aluminiumhydroxides en calciumcarbonaten).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Oseltamivir mag daarom alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Bij zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet worden uitgescheiden in humane moedermelk. Oseltamivir dient daarom alleen bij borstvoeding gebruikt te worden als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de zuigeling rechtvaardigt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van meer dan 2107 volwassen en 1032 pediatrie patiënten die onder behandeling zijn voor influenza, en op gegevens van meer

dan 2914 volwassen en 99 pediatrie patiënten die Tamiflu voor de profylaxe van influenza kregen in klinische onderzoeken.

Bij volwassenen waren de meest gemelde bijwerkingen braken en misselijkheid in de behandelingsonderzoeken, en misselijkheid en hoofdpijn in de preventieonderzoeken. Het merendeel van deze bijwerkingen was gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandeldag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was de meest gemelde bijwerking braken.

De bijwerkingen in onderstaande tabellen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden (< 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn aan de bijbehorende categorie in de tabellen toegevoegd volgens de samengevoegde analyse van klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten:

Meest frequente bijwerkingen ($\geq 1\%$ in de oseltamivir groep) in onderzoeken naar Tamiflu voor de behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten of door Post-Marketing Surveillance

Systeem/orgaanklassen Frequentie categorie Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Acute bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecties van de bovenste luchtwegen	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychische stoornissen				
<i>Soms:</i>				
Hallucinaties ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Zenuwstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak:</i>				
Hoofdpijn	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vaak:</i>				
Insomnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Soms:</i>				
Convulsies ^a	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Duizeligheid	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Hoesten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorroe	< 1 %	0 %	2 %	1 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Maagdarmsstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak:</i>				
Misselijkheid ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Vaak:</i>				
Braken ^c	8 %	3 %	2 %	1 %
Pijn in de (onder)buik	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarree	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Soms:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Huiduitslag ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczeem ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Algemene aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Duizeligheid	2 %	3 %	2 %	2 %
Vermoeidheid	1 %	1 %	8 %	8 %
Pijn	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Dit zijn voorvallen die vastgesteld zijn tijdens post-marketing surveillance. Ze werden ook gemeld in de samengevoegde klinische onderzoeken met de frequentie zoals aangegeven in bovenstaande tabel.

^b Proefpersonen bij wie alleen misselijkheid optrad; personen bij wie misselijkheid optrad samen met braken zijn niet meegerekend.

^c Het verschil tussen de placebo en de oseltamivir groepen was statistisch significant.

Behandeling en preventie van influenza bij kinderen:

De onderstaande tabel toont de meest frequent gemelde bijwerkingen van klinische onderzoeken bij kinderen.

Meest frequente bijwerkingen (≥ 1 % in de oseltamivir groep in de behandelingsonderzoeken en ≥ 10 % in de oseltamivir groep in de profylaxe studie) bij kinderen

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Behandeling	Preventie
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Longontsteking	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Middenoorontsteking	9 %	11 %	1 %	2 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Behandeling	Preventie
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Vaak:</i> Lymfadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Aстма (incl. verergerde) Neusbloeding	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Braken Diarree <i>Vaak:</i> Misselijkheid Pijn in de (onder)buik	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Oogaandoeningen <i>Vaak:</i> Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> Ooraandoening ^c Trommelvlies aandoening	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Het preventieonderzoek had geen placebo arm, d.w.z. het was een ongecontroleerd onderzoek.

^b Eenheidsdosering = op gewicht gebaseerde dosering (zie rubriek 4.2).

^c Patiënten ondervonden oorkwalen en oorpijn.

In het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen met reeds bestaande bronchiale astma kwalitatief gelijk aan dat van anderszins gezonde kinderen.

Nadere post-marketing surveillance gegevens van geselecteerde ernstige bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie onbekend: overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen, waaronder gebeurtenissen zoals hallucinaties, delier en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij encefalitis of encefalopathie, maar kunnen ook optreden zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Bij patiënten met influenza die Tamiflu kregen, zijn er postmarketing meldingen geweest van convulsies en delier (inclusief symptomen als verandering van het bewustzijnsniveau, verwardheid, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, agitatie, angst en nachtmerries). In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel of fatale afloop. Deze gebeurtenissen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten, ontstonden vaak abrupt en verdwenen snel weer. De bijdrage van

Tamiflu aan deze gebeurtenissen is onbekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen werden ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu kregen.

Oogaandoeningen

Frequentie onbekend: visuele stoornis.

Hartaandoening

Frequentie onbekend: hartritmestoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: maag-darmbloedingen en hemorragische colitis.

Lever- en galaandoeningen:

Frequentie onbekend: lever- en galsysteem aandoeningen, waaronder hepatitis en verhoogde leverenzymen bij patiënten met een griepachtige aandoening. Deze meldingen omvatten fatale fulminante hepatitis/leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie onbekend: ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en angioneurotisch oedeem.

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Er waren geen klinisch relevante verschillen, in de veiligheidspopulatie van de oudere patiënten die behandeld werden met oseltamivir of placebo, in vergelijking met de volwassen populatie in de leeftijd tot 65 jaar.

Het bijwerkingenprofiel bij adolescenten en patiënten met chronische hart- en/of ademhalingsstelselaandoeningen was kwalitatief gezien identiek aan dat van gezonde jong volwassenen.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering. Echter de te verwachten uitingen van acute overdosering zijn misselijkheid, met of zonder braken en duizeligheid. In het geval van overdosering dienen patiënten de behandeling te staken. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal, ATC code: J05AH02

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

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

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

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

Verminderde gevoeligheid van viraal neuraminidase

Er is geen bewijs voor het optreden van geneesmiddelresistentie geassocieerd met het gebruik van Tamiflu in tot op heden uitgevoerde klinische post expositie studies (7 dagen), post expositie binnen groepen huishoudens (10 dagen) en seizoensgebonden (42 dagen) preventie van influenza.

Het risico op het ontstaan van influenzavirussen met een verminderde gevoeligheid of duidelijke resistentie tegen oseltamivir werd onderzocht tijdens Roche gesponsorde klinische studies. Alle patiënten droegen tijdelijk oseltamivir-resistent virus, klaarden het virus op normale wijze en vertoonden geen klinische verslechtering.

Patient Population	Patiënten met Resistente Mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Kinderen 1-12 jaar)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

De mate waarin resistentie voorkomt kan groter zijn in de jongste leeftijdsgroepen en bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva. Oseltamivir-resistente virussen die geïsoleerd werden van patiënten die met oseltamivir behandeld werden en oseltamivir-resistente laboratorium stammen van het influenza virus, bleken mutaties in N1 en N2 neuraminidasen te bevatten. Resistentie mutaties neigen viraal sub-type specifiek te zijn (inclusief degene die te vinden zijn in H5N1 varianten).

Natuurlijk voorkomende mutaties in influenza A/H1N1 virus die geassocieerd worden met een verminderde gevoeligheid voor oseltamivir *in vitro* werden geïdentificeerd bij patiënten die, gebaseerd op de gerapporteerde informatie, niet aan oseltamivir zijn blootgesteld. De mate van vermindering van de gevoeligheid voor oseltamivir en de prevalentie van dergelijke virussen lijken per seizoen en geografisch te variëren.

Behandeling van influenza-infectie

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

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder: Patiënten kwamen in aanmerking als zij werden aangemeld binnen 36 uur na aanvang van de symptomen, als ze koorts hadden $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ tezamen met ten minste één respiratoir symptoom (hoesten, neussymptomen of een zere keel) en ten minste één systemisch symptoom (myalgie, rillingen/zweeten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn). In een samengevoegde analyse van alle influenza-positieve volwassenen en adolescenten (N = 2413), opgenomen in de behandelingsstudies, verminderde oseltamivir 75 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen de mediane duur van de influenzaziekte verlaagde met ongeveer 1 dag van 5,2 dagen (95 % BI 4,9 – 5,5 dagen) in de placebogroep tot 4,2 dagen (95 % BI 4,0 – 4,4 dagen, $p \leq 0,0001$).

Het aandeel van personen die nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) ontwikkelden en daarvoor behandeld werden met antibiotica, was

verminderd van 12,7 % (135/1063) in de placebogroep tot 8,6 % (116/1350) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0012$).

Behandeling van influenza bij populaties met een hoog risico: De mediane duur van influenza was niet significant verminderd bij bejaarde personen (≥ 65 jaar) en personen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening die tweemaal daags 75 mg oseltamivir kregen gedurende 5 dagen. De totale koortsduur was met een dag verminderd in de groepen die behandeld waren met oseltamivir. Bij de influenza-positieve bejaarden (64 % geïnfecteerd met influenza) verminderde oseltamivir significant de incidentie van nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica van 19 % (52/268) in de placebogroep tot 12 % (29/250) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0156$).

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

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

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

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

Preventie van influenza

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

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

(95 % BI 9 – 12) en 16 (95 % BI 15-19) onder de gehele bevolking (ITT), ongeacht de infectiestatus van het indexgeval.

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in een post expositie preventie studie bij huishoudens met volwassenen, adolescenten en kinderen met een leeftijd van 1-12 jaar, als indexpersoon of als familie-contacten. De primaire parameter voor de werkzaamheid in deze studie was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in de huishoudens. Profylactische behandeling met oseltamivir duurde 10 dagen. In de totale populatie was er een vermindering in de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in huishoudens van 20% (27/136) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (10/135) in de groep die wel preventie ontvingen (62,7% reductie [95% CI 26,0 - 81,2; p= 0,0042]). In huishoudens met influenza besmette personen was er een vermindering van de incidentie van influenza van 26% (23/89) in de groep die geen preventie ontvingen tot 11% (9/84) in de groep die wel preventie ontvingen (58,5% reductie [95% CI 15,6 - 79,6; p=0,0114]).

Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19% (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% in de groep die wel preventie ontvingen (64,4 % reductie [95 % CI 15,8 - 85,0) p= 0,0188]).

Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21% (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1% reductie [95% BI 22,0-94,9; p=0,0206]). De NNT voor de totale paediatrische populatie was 9 (95 % CI 7 - 24) en 8 (95 % CI 6, bovengrens niet meetbaar) in de gehele populatie (ITT) en bij de paediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Bejaarden

Tijdens de behandeling met vergelijkbare doseringen van oseltamivir bleek de blootstelling aan de actieve metaboliet in steady-state bij bejaarde personen (leeftijd 65-78 jaar) 25-35 % hoger dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Halfwaardetijden waargenomen bij bejaarden waren gelijk aan die bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn dosisaanpassingen voor bejaarde patiënten niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn van nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (Zie rubriek 4.2).

Kinderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Teratologie studies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een fertiliteitsstudie bij ratten, met doses tot 1500 mg/kg/dag, toonde op geen van beide seksen

ongewenste effecten aan. In pre- en postnatale studies bij ratten, werd een verlengde partus waargenomen bij 1500 mg/kg/dag. De veiligheidsmarge tussen humane blootstelling en de hoogste dosis zonder effect (500 mg/kg/dag) bij ratten is respectievelijk een factor 480 voor oseltamivir en een factor 44 voor de actieve metaboliet. De foetale blootstelling bij ratten en konijnen was ongeveer 15 tot 20 % van die van de moeder.

In zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet uitgescheiden wordt in humane melk, maar extrapolatie van de gegevens uit dierproeven levert schattingen op van 0,01 mg/dag en 0,3 mg/dag voor de respectievelijke stoffen.

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

In een twee weken durende studie met ongespeende ratten resulteerde een enkelvoudige dosis van 1000 mg/kg oseltamivirfosfaat bij 7 dagen oude puppen in de dood van de dieren, geassocieerd met ongewoon hoge blootstelling aan de pro-drug. Echter, een dosering van 2000 mg/kg aan 14 dagen oude ongespeende puppen, leidde in geen enkel geval tot de dood, noch tot enige andere significante effecten. Bij 500 mg/kg/dag toegediend tussen dag 7 en 21 *post partum* traden geen bijwerkingen op. Een studie met een eenmalige gift van 1000 mg/kg aan 7-, 14- en 24 dagen oude ratten suggereerde dat dit in de hersenen tot een pro-drug blootstelling resulteerde die respectievelijk 1500-, 650-, en 2-maal hoger is dan die bij volwassen (42 dagen oude) ratten gevonden werd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylfumaraat

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt:

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat 10 capsules in een triplex doordrukstrip (PVC/PE/PVDC, afgesloten met aluminiumfolie).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/02/222/004

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste vernieuwing: 22 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 75 mg harde capsule.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig grijs deel met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgele dop met de opdruk "75 mg". De opdrukken zijn blauw.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Bij patiënten van één jaar of ouder die de typische symptomen van influenza vertonen, op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking. De werkzaamheid is aangetoond wanneer de behandeling wordt gestart binnen twee dagen vanaf eerste aanvang van de symptomen. Deze indicatie is gebaseerd op klinische studies met natuurlijk voorkomend influenza, waarbij influenza A de meest voorkomende infectie was (zie rubriek 5.1).

Preventie van influenza

- Na blootstelling aan een klinisch vastgesteld geval van influenza bij personen van één jaar of ouder op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking.
- Het juiste gebruik van Tamiflu voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval op geleide van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft. In uitzonderlijke gevallen (bijv. in geval dat de circulerende virusstam en de vaccin virusstam niet overeenkomen en in geval van een pandemie) kan seizoenspreventie overwogen worden bij personen van één jaar of ouder.

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tamiflu capsules en Tamiflu suspensie zijn bioequivalente formuleringen. Doses van 75 mg kunnen worden ingenomen als

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

Volwassenen, adolescenten of kinderen (> 40 kg) die niet in staat zijn capsules door te slikken kunnen de geschikte doses Tamiflu suspensie krijgen.

Tamiflu wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.3).

Behandeling van influenza

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

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen orale dosis is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 5 dagen.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

Zie de Tamiflu suspensie en Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules SmPC voor de aanbevolen behandelingsdoserings voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar.

Kinderen die meer wegen dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, kunnen behandeld worden met de dosering voor volwassenen, 75 mg capsule tweemaal daags gedurende 5 dagen, als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie of Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules.

Preventie van influenza

Preventie na blootstelling

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen dosis voor de preventie van influenza volgende op nauw contact met een geïnfecteerd persoon is éénmaal daags 75 mg oseltamivir gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden binnen twee dagen na contact met een geïnfecteerd persoon.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar.

Zie de Tamiflu suspensie en Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules SmPC voor de aanbevolen behandelingsdoserings voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar.

Kinderen die meer dan 40 kg wegen en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen ook preventief behandeld worden met éénmaal daags een 75 mg capsule gedurende 10 dagen als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie of Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules.

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

De aanbevolen dosering voor preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is éénmaal daags 75 mg oseltamivir voor een periode tot 6 weken.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Behandeling van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie. De aanbevolen doseringen worden nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij behandeling
> 30 (ml/min)	75 mg tweemaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags of 30 mg suspensie tweemaal daags, of 30 mg capsules tweemaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Preventie van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie zoals nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij preventie
> 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg iedere tweede dag, of 30 mg suspensie eenmaal daags, of 30 mg capsules eenmaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing nodig tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor ernstige nierinsufficiëntie

Kinderen

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling en de preventie van influenza met oseltamivir bij kinderen jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij ofwel de behandeling ofwel de preventie van influenza bij immuun-gecompromitteerde patiënten zijn niet vastgesteld.

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

Tamiflu is geen vervanging voor influenzavaccinatie. Gebruik van Tamiflu mag de evaluatie van individuen voor jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt slechts zolang als Tamiflu ingenomen wordt. Tamiflu dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling en de preventie van influenza wanneer betrouwbare epidemiologische cijfers aangeven dat influenza heerst onder de bevolking.

Ernstige nierinsufficiëntie

Voor zowel behandeling als preventie bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisaanpassing aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dosisaanpassing is niet vereist bij gelijktijdige toediening met probenecide bij patiënten met een normale nierfunctie. Gelijktijdige toediening met probenecide, een krachtige remmer van de anionische route van de renale tubulaire secretie, resulteert in een ongeveer 2-voudige toename in blootstelling aan de actieve metaboliet van oseltamivir. Oseltamivir heeft geen kinetische interactie met amoxicilline, dat wordt uitgescheiden via dezelfde route. Dit duidt erop dat de oseltamivir interactie met deze route zwak is.

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen met oseltamivir of de belangrijkste metaboliet, wanneer oseltamivir gelijktijdig wordt toegediend met paracetamol, acetylsalicylzuur, cimetidine of met antacida (magnesium- en aluminiumhydroxides en calciumcarbonaten).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Oseltamivir mag daarom alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Bij zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet worden uitgescheiden in humane moedermelk. Oseltamivir dient daarom alleen bij borstvoeding gebruikt te worden als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de zuigeling rechtvaardigt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van meer dan 2107 volwassen en 1032 pediatrie patiënten die onder behandeling zijn voor influenza, en op gegevens van meer dan 2914 volwassen en 99 pediatrie patiënten die Tamiflu voor de profylaxe van influenza kregen in klinische onderzoeken.

Bij volwassenen waren de meest gemelde bijwerkingen braken en misselijkheid in de behandelingsonderzoeken, en misselijkheid en hoofdpijn in de preventieonderzoeken. Het merendeel van deze bijwerkingen was gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandelingsdag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was de meest gemelde bijwerking braken.

De bijwerkingen in onderstaande tabellen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden (< 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn aan de bijbehorende categorie in de tabellen toegevoegd volgens de samengevoegde analyse van klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten:

Meest frequente bijwerkingen ($\geq 1\%$ in de oseltamivir groep) in onderzoeken naar Tamiflu voor de behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten of door Post-Marketing Surveillance

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infecties en parasitaire aandoeningen <i>Vaak:</i> Bronchitis Acute bronchitis Infecties van de bovenste luchtwegen	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Psychische stoornissen <i>Soms:</i> Hallucinaties ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Zenuwstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Hoofdpijn <i>Vaak:</i> Insomnia <i>Soms:</i> Convulsies ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> Duizeligheid	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Hoesten Rinorroe	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Maagdarmsstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Misselijkheid ^{b,c} <i>Vaak:</i> Braken ^c Pijn in de (onder)buik Diarree Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Soms:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Huiduitslag ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczeem ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Algemene aandoeningen <i>Vaak:</i>				
Duizeligheid	2 %	3 %	2 %	2 %
Vermoeidheid	1 %	1 %	8 %	8 %
Pijn	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Dit zijn voorvallen die vastgesteld zijn tijdens post-marketing surveillance. Ze werden ook gemeld in de samengevoegde klinische onderzoeken met de frequentie zoals aangegeven in bovenstaande tabel.

^b Proefpersonen bij wie alleen misselijkheid optrad; personen bij wie misselijkheid optrad samen met braken zijn niet meegerekend.

^c Het verschil tussen de placebo en de oseltamivir groepen was statistisch significant.

Behandeling en preventie van influenza bij kinderen:

De onderstaande tabel toont de meest frequent gemelde bijwerkingen van klinische onderzoeken bij kinderen.

Meest frequente bijwerkingen (≥ 1 % in de oseltamivir groep in de behandelingsonderzoeken en ≥ 10 % in de oseltamivir groep in de profylaxe studie) bij kinderen

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Behandeling	Preventie
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Infecties en parasitaire aandoeningen <i>Vaak:</i>				
Longontsteking	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Middenoorontsteking	9 %	11 %	1 %	2 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Vaak:</i>				
Lymfadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i>				
Astma (incl. verergerde)	4 %	4 %	0 %	1 %
Neusbloeding	3 %	3 %	1 %	1 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Behandeling	Preventie
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Maagdarmsstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak:</i>				
Braken	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarree	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Vaak:</i>				
Misselijkheid	3 %	4 %	6 %	4 %
Pijn in de (onder)buik	5 %	4 %	2 %	1 %
Oogaandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Ooraandoening ^c	2 %	1 %	0 %	0 %
Trommelvlies aandoening	1 %	1 %	0 %	0 %
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Het preventieonderzoek had geen placebo arm, d.w.z. het was een ongecontroleerd onderzoek.

^b Eenheidsdosering = op gewicht gebaseerde dosering (zie rubriek 4.2).

^c Patiënten ondervonden oorkwalen en oorpijn.

In het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen met reeds bestaande bronchiale astma kwalitatief gelijk aan dat van anderszins gezonde kinderen.

Nadere post-marketing surveillance gegevens van geselecteerde ernstige bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie onbekend: overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen, waaronder gebeurtenissen zoals hallucinaties, delier en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij encefalitis of encefalopathie, maar kunnen ook optreden zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Bij patiënten met influenza die Tamiflu kregen, zijn er postmarketing meldingen geweest van convulsies en delier (inclusief symptomen als verandering van het bewustzijnsniveau, verwardheid, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, agitatie, angst en nachtmerries). In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel of fatale afloop. Deze gebeurtenissen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten, ontstonden vaak abrupt en verdwenen snel weer. De bijdrage van Tamiflu aan deze gebeurtenissen is onbekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen werden ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu kregen.

Oogaandoeningen

Frequentie onbekend: visuele stoornis.

Hartaandoening

Frequentie onbekend: hartritmestoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: maag-darmbloedingen en hemorrhagische colitis.

Lever- en galaandoeningen

Frequentie onbekend: lever- en galsysteem aandoeningen, waaronder hepatitis en verhoogde leverenzymen bij patiënten met een griepachtige aandoening. Deze meldingen omvatten fatale fulminante hepatitis/leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie onbekend: ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en angioneurotisch oedeem.

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Er waren geen klinisch relevante verschillen, in de veiligheidspopulatie van de oudere patiënten die behandeld werden met oseltamivir of placebo, in vergelijking met de volwassen populatie in de leeftijd tot 65 jaar.

Het bijwerkingenprofiel bij adolescenten en patiënten met chronische hart- en/of ademhalingsstelselaandoeningen was kwalitatief gezien identiek aan dat van gezonde jong volwassenen.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering. Echter de te verwachten uitingen van acute overdosering zijn misselijkheid, met of zonder braken en duizeligheid. In het geval van overdosering dienen patiënten de behandeling te staken. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal, ATC code: J05AH02

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

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

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

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

Verminderde gevoeligheid van viraal neuraminidase

Er is geen bewijs voor het optreden van geneesmiddelresistentie geassocieerd met het gebruik van Tamiflu in tot op heden uitgevoerde klinische post expositie studies (7 dagen), post expositie binnen groepen huishoudens (10 dagen) en seizoensgebonden (42 dagen) preventie van influenza.

Het risico op het ontstaan van influenzavirussen met een verminderde gevoeligheid of duidelijke resistentie tegen oseltamivir werd onderzocht tijdens Roche gesponsorde klinische studies. Alle patiënten droegen tijdelijk oseltamivir-resistent virus, klaarden het virus op normale wijze en vertoonden geen klinische verslechtering.

Patient Population	Patiënten met Resistente Mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Kinderen 1-12 jaar	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

De mate waarin resistentie voorkomt kan groter zijn in de jongste leeftijdsgroepen en bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva. Oseltamivir-resistente virussen die geïsoleerd werden van patiënten die met oseltamivir behandeld werden en oseltamivir-resistente laboratorium stammen van het influenza virus, bleken mutaties in N1 en N2 neuraminidases te bevatten. Resistentie mutaties neigen viraal sub-type specifiek te zijn (inclusief degene die te vinden zijn in H5N1 varianten).

Natuurlijk voorkomende mutaties in influenza A/H1N1 virus die geassocieerd worden met een verminderde gevoeligheid voor oseltamivir *in vitro* werden geïdentificeerd bij patiënten die, gebaseerd op de gerapporteerde informatie, niet aan oseltamivir zijn blootgesteld. De mate van vermindering van de gevoeligheid voor oseltamivir en de prevalentie van dergelijke virussen lijken per seizoen en geografisch te variëren.

Behandeling van influenza-infectie

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

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder: Patiënten kwamen in aanmerking als zij werden aangemeld binnen 36 uur na aanvang van de symptomen, als ze koorts hadden $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ tezamen met ten minste één respiratoir symptoom (hoesten, neussymptomen of een zere keel) en ten minste één systemisch symptoom (myalgie, rillingen/zweeten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn). In een samengevoegde analyse van alle influenza-positieve volwassenen en adolescenten (N = 2413), opgenomen in de behandelingsstudies, verminderde oseltamivir 75 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen de mediane duur van de influenzaziekte verlaagde met ongeveer 1 dag van 5,2 dagen (95 % BI 4,9 – 5,5 dagen) in de placebogroep tot 4,2 dagen (95 % BI 4,0 – 4,4 dagen, $p \leq 0,0001$).

Het aandeel van personen die nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) ontwikkelden en daarvoor behandeld werden met antibiotica, was verminderd van 12,7 % (135/1063) in de placebogroep tot 8,6 % (116/1350) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0012$).

Behandeling van influenza bij populaties met een hoog risico: De mediane duur van influenza was niet significant verminderd bij bejaarde personen (≥ 65 jaar) en personen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening die tweemaal daags 75 mg oseltamivir kregen gedurende 5 dagen. De totale koortsduur was met een dag verminderd in de groepen die behandeld waren met oseltamivir. Bij de

influenza-positieve bejaarden (64 % geïnfecteerd met influenza) verminderde oseltamivir significant de incidentie van nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica van 19 % (52/268) in de placebogroep tot 12 % (29/250) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0156$).

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

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

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

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

Preventie van influenza

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

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

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in een post expositie preventie studie bij huishoudens met volwassenen, adolsceneten en kinderen met een leeftijd van 1-12 jaar, als indexpersoon of als familie-contacten. De primaire parameter voor de werkzaamheid in deze studie was de incidentie van laboratorium bevestigde

klinische influenza in de huishoudens. Profylactische behandeling met oseltamivir duurde 10 dagen. In de totale populatie was er een vermindering in de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in huishoudens van 20% (27/136) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (10/135) in de groep die wel preventie ontvingen (62,7% reductie [95% CI 26,0 - 81,2; p= 0,0042]). In huishoudens met influenza besmette personen was er een vermindering van de incidentie van influenza van 26% (23/89) in de groep die geen preventie ontvingen tot 11% (9/84) in de groep die wel preventie ontvingen (58,5% reductie [95% CI 15,6 - 79,6; p=0,0114]).

Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19% (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% in de groep die wel preventie ontvingen (64,4 % reductie [95 % CI 15,8 - 85,0] p= 0,0188]).

Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21% (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1% reductie [95% BI 22,0-94,9; p=0,0206]). De NNT voor de totale paediatrische populatie was 9 (95 % CI 7 - 24) en 8 (95 % CI 6, bovengrens niet meetbaar) in de gehele populatie (ITT) en bij de paediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Bejaarden

Tijdens de behandeling met vergelijkbare doseringen van oseltamivir bleek de blootstelling aan de actieve metaboliet in steady-state bij bejaarde personen (leeftijd 65-78 jaar) 25-35 % hoger dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Halfwaardetijden waargenomen bij bejaarden waren gelijk aan die bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn dosisaanpassingen voor bejaarde patiënten niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn van nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (Zie rubriek 4.2).

Kinderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Teratologie studies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een fertiliteitsstudie bij ratten, met doses tot 1500 mg/kg/dag, toonde op geen van beide seksen ongewenste effecten aan. In pre- en postnatale studies bij ratten, werd een verlengde partus waargenomen bij 1500 mg/kg/dag. De veiligheidsmarge tussen humane blootstelling en de hoogste dosis zonder effect (500 mg/kg/dag) bij ratten is respectievelijk een factor 480 voor oseltamivir en een factor 44 voor de actieve metaboliet. De foetale blootstelling bij ratten en konijnen was ongeveer 15 tot 20 % van die van de moeder.

In zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metabooliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metabooliet uitgescheiden wordt in humane melk, maar extrapolatie van de gegevens uit dierproeven levert schattingen op van 0,01 mg/dag en 0,3 mg/dag voor de respectievelijke stoffen.

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

In een twee weken durende studie met ongespeende ratten resulteerde een enkelvoudige dosis van 1000 mg/kg oseltamivirfosfaat bij 7 dagen oude puppen in de dood van de dieren, geassocieerd met ongewoon hoge blootstelling aan de pro-drug. Echter, een dosering van 2000 mg/kg aan 14 dagen oude ongespeende puppen, leidde in geen enkel geval tot de dood, noch tot enige andere significante effecten. Bij 500 mg/kg/dag toegediend tussen dag 7 en 21 *post partum* traden geen bijwerkingen op. Een studie met een eenmalige gift van 1000 mg/kg aan 7-, 14- en 24 dagen oude ratten suggereerde dat dit in de hersenen tot een pro-drug blootstelling resulteerde die respectievelijk 1500-, 650-, en 2-maal hoger is dan die bij volwassen (42 dagen oude) ratten gevonden werd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylfumaaraat

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt:

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat 10 capsules in een triplex doordrukstrip (PVC/PE/PVDC, afgesloten met aluminiumfolie).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/02/222/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste vernieuwing: 22 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram poeder voor orale suspensie bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 30 mg oseltamivir. Na reconstitutie bevat een ml suspensie 12 mg oseltamivir. Een fles gereconstitueerde suspensie (75 ml) bevat 900 mg werkzaam bestanddeel (oseltamivir).

Een fles met 30 g Tamiflu poeder voor orale suspensie bevat 25,713 g sorbitol. Een dosis van 45 mg oseltamivir tweemaal daags ingenomen bevat 2,6 g sorbitol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Het poeder is granulaat of samengeklonterd granulaat met een witte tot lichtgele kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Bij patiënten van één jaar of ouder die de typische symptomen van influenza vertonen, op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking. De werkzaamheid is aangetoond wanneer de behandeling wordt gestart binnen twee dagen vanaf eerste aanvang van de symptomen. Deze indicatie is gebaseerd op klinische studies met natuurlijk voorkomend influenza, waarbij influenza A de meest voorkomende infectie was (zie rubriek 5.1).

Preventie van influenza

- Na blootstelling aan een klinisch vastgesteld geval van influenza bij personen van één jaar of ouder op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking.
- Het juiste gebruik van Tamiflu voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval op geleide van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft. In uitzonderlijke gevallen (bijv. in geval dat de circulerende virusstam en de vaccin virusstam niet overeenkomen en in geval van een pandemie) kan seizoenspreventie overwogen worden bij personen van één jaar of ouder.

Tamiflu is geen vervanging voor een influenza vaccinatie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tamiflu capsules en Tamiflu suspensie zijn bioequivalente formuleringen. Doses van 75 mg kunnen worden ingenomen als

- één capsule van 75 mg

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

Volwassenen, adolescenten of kinderen (> 40 kg) die in staat zijn capsules door te slikken kunnen de geschikte doses Tamiflu capsules krijgen.

Tamiflu wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.3).

Behandeling van influenza

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

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen orale dosis is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 5 dagen.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: De aanbevolen dosis Tamiflu orale suspensie is aangegeven in onderstaande tabel. Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules zijn beschikbaar als alternatief voor de aanbevolen dosis Tamiflu suspensie.

De volgende doseringsvoorschriften - op geleide van gewicht - worden aanbevolen:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis gedurende 5 dagen
≤ 15 kg	30 mg tweemaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg tweemaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg tweemaal daags
> 40 kg	75 mg tweemaal daags

Voor dosering is in de verpakking een dispenser voor orale toediening met 30 mg, 45 mg en 60 mg verdelingen bijgeleverd.

Voor een juiste dosering dient uitsluitend de bijgeleverde dispenser gebruikt te worden.

Kinderen die meer wegen dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, kunnen behandeld worden met de dosering voor volwassenen, 75 mg capsule tweemaal daags gedurende 5 dagen, als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie van influenza

Preventie na blootstelling

Voor adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen dosis voor de preventie van influenza volgende op nauw contact met een geïnfecteerd persoon is éénmaal daags 75 mg oseltamivir gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden binnen twee dagen na contact met een geïnfecteerd persoon.

Voor kinderen ouder dan 1 jaar en voor kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules en zijn beschikbaar als alternatief voor de aanbevolen dosis Tamiflu suspensie.

De aanbevolen preventiedosis na blootstelling is:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering gedurende 10 dagen
≤ 15 kg	30 mg eenmaal daags
> 15 kg tot 23 kg	45 mg eenmaal daags
> 23 kg tot 40 kg	60 mg eenmaal daags
> 40 kg	75 mg eenmaal daags

Er is een dispenser voor oraal gebruik met een schaalverdeling van 30 mg, 45 mg en 60 mg in de verpakking bijgesloten. Voor nauwkeurige dosering dient uitsluitend gebruik gemaakt te worden van de bijgesloten dispenser.

Het is aanbevolen dat Tamiflu poeder voor orale suspensie gereconstitueerd wordt door een apotheker alvorens het aan de patiënt gegeven wordt (zie rubriek 6.6)

Kinderen die meer dan 40 kg wegen en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen ook preventief behandeld worden met éénmaal daags een 75 mg capsule gedurende 10 dagen als alternatief voor de aanbevolen dosering Tamiflu suspensie.

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

De aanbevolen dosering voor preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is éénmaal daags 75 mg oseltamivir voor een periode tot 6 weken.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Behandeling van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie. De aanbevolen doseringen worden nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij behandeling
> 30 (ml/min)	75 mg tweemaal daags
> 10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags of 30 mg suspensie tweemaal daags, of 30 mg capsules tweemaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Preventie van influenza: Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie zoals nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinine klaring	Aanbevolen dosis bij preventie
> 30 (ml/min)	75 mg eenmaal daags
>10 tot ≤ 30 (ml/min)	75 mg iedere tweede dag, 30 mg suspensie eenmaal daags, of 30 mg capsules eenmaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen
dialyse patiënten	Niet aanbevolen

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing nodig tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor ernstige nierinsufficiëntie

Kinderen

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling en de preventie van influenza met oseltamivir bij kinderen jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij ofwel de behandeling ofwel de preventie van influenza bij immuun-gecompromitteerde patiënten zijn niet vastgesteld.

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

Tamiflu is geen vervanging voor influenzavaccinatie. Gebruik van Tamiflu mag de evaluatie van individuen voor jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt slechts zolang als Tamiflu ingenomen wordt. Tamiflu dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling en de preventie van influenza wanneer betrouwbare epidemiologische cijfers aangeven dat influenza heerst onder de bevolking.

Ernstige nierinsufficiëntie

Voor zowel behandeling als preventie bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisaanpassing aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik bij kinderen met nierinsufficiëntie om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dosisaanpassing is niet vereist bij gelijktijdige toediening met probenecide bij patiënten met een normale nierfunctie. Gelijktijdige toediening met probenecide, een krachtige remmer van de anionische route van de renale tubulaire secretie, resulteert in een ongeveer 2-voudige toename in blootstelling aan de actieve metaboliet van oseltamivir. Oseltamivir heeft geen kinetische interactie met amoxicilline, dat wordt uitgescheiden via dezelfde route. Dit duidt erop dat de oseltamivir interactie met deze route zwak is.

Klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties waarbij competitie voor renale tubulaire secretie betrokken is, zijn onwaarschijnlijk vanwege de bekende veiligheidsmarge van de meeste van deze middelen, de eliminatiekarakteristieken van de actieve metaboliet (glomerulaire filtratie en anionische tubulaire secretie) en de uitscheidingscapaciteit van deze routes. Echter, voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten wanneer middelen worden ingenomen met een smalle therapeutische breedte en die tegelijkertijd worden uitgescheiden (b.v. chloorpropamide, methotrexaat, fenylbutazon). Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen met oseltamivir of de belangrijkste metaboliet, wanneer oseltamivir gelijktijdig wordt toegediend met paracetamol, acetylsalicylzuur, cimetidine of met antacida (magnesium- en aluminiumhydroxides en calciumcarbonaten).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Oseltamivir mag daarom alleen

tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Bij zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet worden uitgescheiden in humane moedermelk. Oseltamivir dient daarom alleen bij borstvoeding gebruikt te worden als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de zuigeling rechtvaardigt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van meer dan 2107 volwassenen en 1032 pediatrische patiënten die onder behandeling zijn voor influenza, en op gegevens van meer dan 2914 volwassenen en 99 pediatrische patiënten die Tamiflu voor de profylaxe van influenza kregen in klinische onderzoeken.

Bij volwassenen waren de meest gemelde bijwerkingen braken en misselijkheid in de behandelingsonderzoeken, en misselijkheid en hoofdpijn in de preventieonderzoeken. Het merendeel van deze bijwerkingen was gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandelingsdag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was de meest gemelde bijwerking braken.

De bijwerkingen in onderstaande tabellen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden (< 10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn aan de bijbehorende categorie in de tabellen toegevoegd volgens de samengevoegde analyse van klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten:

Meest frequente bijwerkingen ($\geq 1\%$ in de oseltamivir groep) in onderzoeken naar Tamiflu voor de behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten of door Post-Marketing Surveillance

Systeem/orgaanklassen Frequentie categorie Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Vaak:</i>				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Acute bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecties van de bovenste luchtwegen	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychische stoornissen				
<i>Soms:</i>				
Hallucinaties ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Preventie	
	Oseltamivir 75 mg tweemaal daags (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg eenmaal daags (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Zenuwstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak:</i> Hoofdpijn	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vaak:</i> Insomnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Soms:</i> Convulsies ^a	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
<i>Vaak:</i> Duizeligheid	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
<i>Vaak:</i> Hoesten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorroe	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Maagdarmsstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak:</i> Misselijkheid ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Vaak:</i> Braken ^c	8 %	3 %	2 %	1 %
Pijn in de (onder)buik	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarree	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Soms:</i> Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Huiduitslag ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczeem ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Algemene aandoeningen				
<i>Vaak:</i> Duizeligheid	2 %	3 %	2 %	2 %
Vermoeidheid	1 %	1 %	8 %	8 %
Pijn	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Dit zijn voorvallen die vastgesteld zijn tijdens post-marketing surveillance. Ze werden ook gemeld in de samengevoegde klinische onderzoeken met de frequentie zoals aangegeven in bovenstaande tabel.

^b Proefpersonen bij wie alleen misselijkheid optrad; personen bij wie misselijkheid optrad samen met braken zijn niet meegerekend.

^c Het verschil tussen de placebo en de oseltamivir groepen was statistisch significant.

Behandeling en preventie van influenza bij kinderen:

De onderstaande tabel toont de meest frequent gemelde bijwerkingen van klinische onderzoeken bij kinderen.

Meest frequente bijwerkingen ($\geq 1\%$ in de oseltamivir groep in de behandelingsonderzoeken en $\geq 10\%$ in de oseltamivir groep in de profylaxe studie) bij kinderen

Systeem/orgaanklassen <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking	Percentage patiënten met de bijwerkingen			
	Behandeling		Behandeling	Preventie
	Oseltamivir 2 mg/kg tweemaal daags (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 tot 75 mg ^b (n = 99)
Infecties en parasitaire aandoeningen <i>Vaak:</i> Longontsteking Sinusitis Bronchitis Middenoorontsteking	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Vaak:</i> Lymfadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Astma (incl. verergerde) Neusbloeding	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> Braken Diarree <i>Vaak:</i> Misselijkheid Pijn in de (onder)buik	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Oogaandoeningen <i>Vaak:</i> Conjunctivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> Ooraandoening ^c Trommelvlies aandoening	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Het preventieonderzoek had geen placebo arm, d.w.z. het was een ongecontroleerd onderzoek.

^b Eenheidsdosering = op gewicht gebaseerde dosering (zie rubriek 4.2).

^c Patiënten ondervonden oorkwalen en oorpijn.

In het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen met reeds bestaande bronchiale astma kwalitatief gelijk aan dat van anderszins gezonde kinderen.

Nadere post-marketing surveillance gegevens van geselecteerde ernstige bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie onbekend: overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen, waaronder gebeurtenissen zoals hallucinaties, delier en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij encefalitis of encefalopathie, maar kunnen ook optreden zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Bij patiënten met influenza die Tamiflu kregen, zijn er postmarketing meldingen geweest van convulsies en delier (inclusief symptomen als verandering van het bewustzijnsniveau, verwardheid, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, agitatie, angst en nachtmerries). In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel of fatale afloop. Deze gebeurtenissen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten, ontstonden vaak abrupt en verdwenen snel weer. De bijdrage van Tamiflu aan deze gebeurtenissen is onbekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen werden ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu kregen.

Oogaandoeningen

Frequentie onbekend: visuele stoornis.

Hartaandoening

Frequentie onbekend: hartritmestoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie onbekend: maag-darmbloedingen en hemorrhagische colitis.

Lever- en galaandoeningen

Frequentie onbekend: lever- en galsysteem aandoeningen, waaronder hepatitis en verhoogde leverenzymen bij patiënten met een griepachtige aandoening. Deze meldingen omvatten fatale fulminante hepatitis/leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie onbekend: ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en angioneurotisch oedeem.

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Er waren geen klinisch relevante verschillen, in de veiligheidspopulatie van de oudere patiënten die behandeld werden met oseltamivir of placebo, in vergelijking met de volwassen populatie in de leeftijd tot 65 jaar.

Het bijwerkingenprofiel bij adolescenten en patiënten met chronische hart- en/of ademhalingsstelselaandoeningen was kwalitatief gezien identiek aan dat van gezonde jong volwassenen.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering. Echter de te verwachten uitingen van acute overdosering zijn misselijkheid, met of zonder braken en duizeligheid. In het geval van overdosering dienen patiënten de behandeling te staken. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviraal, ATC code: J05AH02

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

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

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

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

Verminderde gevoeligheid van viraal neuraminidase

Er is geen bewijs voor het optreden van geneesmiddelresistentie geassocieerd met het gebruik van Tamiflu in tot op heden uitgevoerde klinische post expositie studies (7 dagen), post expositie binnen groepen huishoudens (10 dagen) en seizoensgebonden (42 dagen) preventie van influenza.

Het risico op het ontstaan van influenzavirussen met een verminderde gevoeligheid of duidelijke resistentie tegen oseltamivir werd onderzocht tijdens Roche gesponsorde klinische studies. Alle patiënten droegen tijdelijk oseltamivir-resistent virus, klaarden het virus op normale wijze en vertoonden geen klinische verslechtering.

Patient Population	Patiënten met Resistente Mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Kinderen 1-12 jaar	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

De mate waarin resistentie voorkomt kan groter zijn in de jongste leeftijdsgroepen en bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva. Oseltamivir-resistente virussen die geïsoleerd werden van patiënten die met oseltamivir behandeld werden en oseltamivir-resistente laboratorium stammen van het influenza virus, bleken mutaties in N1 en N2 neuraminidases te bevatten. Resistentie mutaties neigen viraal sub-type specifiek te zijn (inclusief degene die te vinden zijn in H5N1 varianten).

Natuurlijk voorkomende mutaties in influenza A/H1N1 virus die geassocieerd worden met een verminderde gevoeligheid voor oseltamivir *in vitro* werden geïdentificeerd bij patiënten die, gebaseerd op de gerapporteerde informatie, niet aan oseltamivir zijn blootgesteld. De mate van vermindering van de gevoeligheid voor oseltamivir en de prevalentie van dergelijke virussen lijken per seizoen en geografisch te variëren.

Behandeling van influenza-infectie

Oseltamivir is slechts effectief tegen ziekten veroorzaakt door het influenzavirus. Statistische analyses worden daarom alleen gepresenteerd voor personen geïnfecteerd met influenza. In de samengevoegde

studiepopulatie waarin zowel influenza-positieve als -negatieve personen (ITT) opgenomen waren, was de primaire werkzaamheid afgenomen evenredig met het aantal influenza-negatieve individuen. In de totale behandelingspopulatie werd de influenza infectie bij 67 % (variatie 46 % tot 74 %) van de aangeworven patiënten bevestigd. Van de bejaarde personen was 64 % influenza-positief en 62 % van degenen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening was influenza-positief. Voor alle Fase III behandelingsstudies werden patiënten uitsluitend geworven tijdens de periode waarin influenza heerste onder de lokale bevolking.

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder: Patiënten kwamen in aanmerking als zij werden aangemeld binnen 36 uur na aanvang van de symptomen, als ze koorts hadden ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) tezamen met ten minste één respiratoir symptoom (hoesten, neussymptomen of een zere keel) en ten minste één systemisch symptoom (myalgie, rillingen/zweeten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn). In een samengevoegde analyse van alle influenza-positieve volwassenen en adolescenten (N = 2413), opgenomen in de behandelingsstudies, toonde aan dat oseltamivir 75 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen de mediane duur van de influenzaziekte verlaagde met ongeveer 1 dag van 5,2 dagen (95 % BI 4,9 – 5,5 dagen) in de placebogroep tot 4,2 dagen (95 % BI 4,0 – 4,4 dagen; $p \leq 0,0001$).

Het aandeel van personen die nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) ontwikkelden en daarvoor behandeld werden met antibiotica, was verminderd van 12,7 % (135/1063) in de placebogroep tot 8,6 % (116/1350) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0012$).

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

Bij de influenza-positieve patiënten met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening (62% geïnfecteerd met influenza) was de gecombineerde incidentie van complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica 17 % (22/133) in de placebogroep en 14 % (16/118) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,5976$).

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

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

Behandeling van influenza B infectie: Over het geheel was 15 % van de influenza-positieve populatie geïnfecteerd door influenza B, variërend van 1 tot 33 % in afzonderlijke studies. De mediane duur van de ziekte bij met influenza B besmette personen verschilde niet significant tussen de behandelingsgroepen in de afzonderlijke studies. De gegevens van 504 met influenza B besmette personen werden voor analyse samengevoegd uit alle studies. Oseltamivir verminderde in vergelijking

met placebo de tijd tot vermindering van alle symptomen met 0,7 dagen (95 % BI 0,1 – 1,6 dagen; $p = 0,022$) en de koortsduur ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), hoesten en coryza met één dag (95 % BI 0,4 – 1,7 dagen; $p < 0,001$).

Preventie van influenza

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

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

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in een post expositie preventie studie bij huishoudens met volwassenen, adolescenten en kinderen met een leeftijd van 1-12 jaar, als indexpersoon of als familie-contacten. De primaire parameter voor de werkzaamheid in deze studie was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in de huishoudens. Profylactische behandeling met oseltamivir duurde 10 dagen. In de totale populatie was er een vermindering in de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in huishoudens van 20% (27/136) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (10/135) in de groep die wel preventie ontvingen (62,7% reductie [95% CI 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). In huishoudens met influenza besmette personen was er een vermindering van de incidentie van influenza van 26% (23/89) in de groep die geen preventie ontvingen tot 11% (9/84) in de groep die wel preventie ontvingen (58,5% reductie [95% CI 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19% (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% in de groep die wel preventie ontvingen (64,4 % reductie [95 % CI 15,8-85,0; $p = 0,0188$]).

Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21% (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1% reductie, [95% BI 22,0-94,9]; $p = 0,0206$). De NNT voor de totale paediatrische populatie was 9 (95 % CI 7-24) en 8 (95 % CI 6, bovengrens niet meetbaar) in de gehele populatie (ITT) en bij de paediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Bejaarden

Tijdens de behandeling met vergelijkbare doseringen van oseltamivir bleek de blootstelling aan de actieve metaboliet in steady-state bij bejaarde personen (leeftijd 65-78 jaar) 25-35 % hoger dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Halfwaardetijden waargenomen bij bejaarden waren gelijk aan die bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn dosisaanpassingen voor bejaarde patiënten niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn van nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Kinderen

De farmacokinetiek van oseltamivir is geëvalueerd bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 16 jaar in farmacokinetische studies met enkelvoudige doses. Farmacokinetische studies met meervoudige doses

werden uitgevoerd bij een klein aantal kinderen die deelnamen aan een klinische effectiviteitsstudie. Jongere kinderen scheidde zowel de prodrug als de actieve metaboliet sneller uit dan volwassenen, resulterend in een lagere blootstelling voor een gegeven mg/kg dosis. Doses van 2 mg/kg geven een vergelijkbare blootstelling aan oseltamivircarboxylaate als die bereikt bij volwassenen die een enkele dosis van 75 mg krijgen (ongeveer 1 mg/kg). De farmacokinetiek van oseltamivir bij kinderen boven de twaalf jaar was gelijk aan die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Teratologie studies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een fertiliteitsstudie bij ratten met doses tot 1500 mg/kg/dag toonde op geen van beide seksen ongewenste effecten aan. In pre- en postnatale studies bij ratten, werd een verlengde partus waargenomen bij 1500 mg/kg/dag. De veiligheidsmarge tussen humane blootstelling en de hoogste dosis zonder effect (500 mg/kg/dag) bij ratten is respectievelijk een factor 480 voor oseltamivir en een factor 44 voor de actieve metaboliet. De foetale blootstelling bij ratten en konijnen was ongeveer 15 tot 20 % van die van de moeder.

In zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of oseltamivir of de actieve metaboliet uitgescheiden wordt in humane melk, maar extrapolatie van de gegevens uit dierproeven levert schattingen op van 0,01 mg/dag en 0,3 mg/dag voor de respectievelijke stoffen.

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

In een twee weken durende studie met ongespeende ratten resulteerde een enkelvoudige dosis van 1000 mg/kg oseltamivirfosfaat bij 7 dagen oude puppen in de dood van de dieren, geassocieerd met ongewoon hoge blootstelling aan de pro-drug. Echter, een dosering van 2000 mg/kg aan 14 dagen oude ongespeende puppen, leidde in geen enkel geval tot de dood, noch tot enige andere significante effecten. Bij 500 mg/kg/dag toegediend tussen dag 7 en 21 *post partum* traden geen bijwerkingen op. Een studie met een eenmalige gift van 1000 mg/kg aan 7-, 14- en 24 dagen oude ratten suggereerde dat dit in de hersenen tot een pro-drug blootstelling resulteerde die respectievelijk 1500-, 650-, en 2-maal hoger is dan die bij volwassen (42 dagen oude) ratten gevonden werd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor orale suspensie:

Sorbitol (E420)

Natriumdiwaterstofcitraat (E331[a])

Xanthaangom (E415)

Natriumbenzoaat (E211)

Natriumsaccharide (E954)

Titaniumdioxide (E171)

Tutti fruttismaakstof (inclusief maltodextrinen [maïs], propyleenglycol, arabic gum (E414) en natuurlijk identieke smaakstoffen [voornamelijk bestaande uit bananen-, ananas- en perziksmaakstof]).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor orale suspensie: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

Na reconstitutie kan de suspensie of gedurende 10 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25°C) of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C) bewaard worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een doosje met daarin een bruine glazen fles van 100 ml (met kindveilige plastic schroef dop) met 30 g poeder voor orale suspensie, een plastic flesadapter, een plastic dispenser voor orale toediening en een plastic maatbekertje. Na reconstitutie met 52 ml water levert het bruikbare volume totaal 10 doses van 75 mg oseltamivir.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het verdient aanbeveling dat Tamiflu orale suspensie door de apotheker wordt gereconstitueerd vóór aflevering aan de patiënt.

Bereiding van orale suspensie

1. Tik enkele keren zachtjes tegen de gesloten fles om het poeder los te maken.
2. Meet 52 ml water af door het maatbekertje te vullen tot het aangegeven peil (maatbekertje zit in de verpakking).
3. Voeg de gehele 52 ml water toe aan de fles. Hersluit de fles en schud de gesloten fles goed gedurende 15 seconden.
4. Verwijder de dop en druk de flesadapter in de hals van de fles.
5. Sluit de fles stevig met de dop (boven op flesadapter). Dit zorgt ervoor dat de flesadapter op de juiste wijze in de fles past.

Na oplossen ziet Tamiflu poeder voor suspensie er uit als een ondoorzichtige en wit tot lichtgele suspensie.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/02/222/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste vernieuwing: 22 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GESTELDE VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijkse PSURs blijven indienen (Data Lock Point 21 september) tenzij door de CHMP anders wordt besloten.

Conform de CHMP richtlijn over Risico Management Systemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dient het geüpdate RMP samen met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR) te worden ingediend.

Tevens dient een geüpdate RMP ingediend te worden

- Wanneer nieuwe informatie bekend wordt welke mogelijk effect heeft op de huidige veiligheidsspecificaties, het farmacovigilantieplan of op risico minimalisatie activiteiten.
- Binnen 60 dagen na het bereiken een belangrijk mijlpaal (farmacovigilantie of risico minimalisatie).
- Op verzoek van de EMEA.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 30 mg harde capsules
Oseltamivir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 30 mg oseltamivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/222/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

tamiflu 30 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisters

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 30 mg capsules
Oseltamivir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 45 mg harde capsules
Oseltamivir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 45 mg oseltamivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/222/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

tamiflu 45 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisters

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 45 mg capsules
Oseltamivir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 75 mg harde capsules
Oseltamivir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 75 mg oseltamivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/222/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

tamiflu 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisters

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 75 mg capsules
Oseltamivir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie
Oseltamivir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 fles met 30 g poeder voor orale suspensie bevat 900 mg oseltamivir. Na het toevoegen van 52 ml water bevat de fles 75 ml suspensie. Een ml suspensie bevat 12 mg oseltamivir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol en natriumbenzoaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 Fles
Bevat tevens 1 plastic flesadapter, 1 plastic maatbekertje (52 ml) en 1 plastic dispenser voor orale toediening

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik na het toevoegen van water
De fles goed schudden voor gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen, ook voor de wijze van bereiding

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder: Bewaren beneden 30°C
Na toevoegen van water kan de suspensie of gedurende 10 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25°C) of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C) bewaard worden

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/02/222/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

tamiflu

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flesetiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie
Oseltamivir

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor oraal gebruik na het toevoegen van water
De fles goed schudden voor gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen, ook voor de wijze van bereiding

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sorbitol en natriumbenzoaat.

7. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

8. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder: Bewaren beneden 30°C
Na toevoegen van water kan de suspensie of gedurende 10 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25°C) of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C) bewaard worden

**9. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Tamiflu 30 mg harde capsules

Tamiflu 45 mg harde capsules

Oseltamivir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Tamiflu inneemt
3. Hoe wordt Tamiflu ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Tamiflu
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TAMIFLU EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

- Tamiflu is aan u voorgeschreven om influenza te behandelen of te voorkomen.
- Tamiflu behoort tot een groep geneesmiddelen, "neuraminidaseremmers" genaamd. Tamiflu voorkomt de verspreiding van het virus in uw lichaam en helpt zo om de symptomen tengevolge van de influenzavirus infectie te verlichten of te voorkomen.
- Influenza is een infectie veroorzaakt door het influenzavirus. De verschijnselen (symptomen) van influenza bestaan uit het plotseling ontstaan van koorts (> 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijnen, spierpijn en dikwijls extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties dan influenza veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (epidemieën) in perioden waarin influenzavirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten de epidemische periode zullen de bovengenoemde symptomen voornamelijk veroorzaakt worden door een ander type infectie of ziekte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TAMIFLU INNEEMT

Neem Tamiflu niet in als u allergisch (overgevoelig) bent voor oseltamivir of voor één van de andere bestanddelen van Tamiflu.

Wees extra voorzichtig met Tamiflu

Voordat u begint met het innemen van Tamiflu, zorg dan dat uw arts weet of u:

- allergisch bent voor andere geneesmiddelen
- nierproblemen heeft.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Paracetamol, ibuprofen of acetylsalicylzuur (aspirine) kunnen samen met Tamiflu worden ingenomen. Het valt niet te verwachten dat Tamiflu de werking van andere medicijnen verandert.

Bestaat er enige wisselwerking met de griepvaccinatie?

Tamiflu is geen vervanging voor de griepvaccinatie. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een griepvaccinatie niet. Zelfs als u reeds een griepinjectie heeft gehad, kan Tamiflu aan u worden voorgeschreven door uw arts.

Inname van Tamiflu met voedsel en drank

Neem Tamiflu in met water. U kunt Tamiflu innemen met of zonder voedsel, hoewel het wordt aanbevolen om Tamiflu met voedsel in te nemen om het risico van ziek voelen of zijn (misselijkheid of overgeven) te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

De mogelijke effecten van Tamiflu op het ongeboren kind zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u zwanger bent, zwanger denkt te zijn of van plan bent zwanger te worden, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

De effecten op zuigelingen zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

Rijvaardigheid en het bedienen van machines

Tamiflu heeft geen effect op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

3. HOE WORDT TAMIFLU INGENOMEN

Volg bij het innemen van Tamiflu nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu in zo snel mogelijk nadat het u is voorgeschreven omdat dit zal helpen de verspreiding van het influenzavirus in uw lichaam te vertragen.

Slik de Tamiflu capsules heel door met water. Breek de Tamiflu capsules niet en kauw er niet op.

De gebruikelijke dosering is:

Behandeling

Adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: 30 en 45 mg capsules kunnen door volwassenen en adolescenten gebruikt worden als een alternatief voor 75 mg capsules.

Voor de behandeling van griep moet u één 30 mg en één 45 mg capsule nemen zodra u de verpakking in huis hebt en neem daarna één 30 mg en één 45 mg capsule tweemaal daags (meestal is het gemakkelijk om 's morgens één 30 mg en één 45 mg capsule en 's avonds één 30 mg en één 45 mg capsule gedurende vijf dagen in te nemen). Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

Kinderen van 1 jaar en ouder en kinderen van 2 tot 12 jaar: De suspensie kan gebruikt worden in plaats van de capsules.

Kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen tweemaal daags een 75 mg Tamiflu capsule innemen, gedurende 5 dagen.

U dient de hoeveelheid capsules aan uw kind te geven, zoals door uw arts is voorgeschreven.

De gebruikelijke dosis voor de behandeling van griep bij kinderen, is afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind (zie onderstaande tabel):

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 5 dagen (behandeling)
Minder of gelijk aan 15 kg	30 mg tweemaal daags
Meer dan 15 kg en tot 23 kg	45 mg tweemaal daags
Meer dan 23 kg en tot 40 kg	60 mg tweemaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags (75 mg bestaat uit een 30 mg dosis plus een 45 mg dosis)

Preventie

Tamiflu kan ook gebruikt worden om griep te voorkomen na blootstelling aan een besmet persoon, zoals een familielid.

Adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: 30 mg en 45 mg capsules kunnen door volwassenen en adolescenten gebruikt worden als een alternatief voor 75 mg capsules.

Tamiflu dient gedurende 10 dagen éénmaal daags ingenomen te worden. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

Kinderen van 1 jaar en ouder en kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu suspensie kan worden gebruikt in plaats van capsules.

De gebruikelijke dosis voor de preventie van griep bij kinderen, is afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind (zie onderstaande tabel):

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 10 dagen (preventie)
Minder of gelijk aan 15 kg	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg en tot 23 kg	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg en tot 40 kg	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg eenmaal daags (75 mg bestaat uit een 30 mg dosis plus een 45 mg dosis)

Uw arts zal aangeven hoelang u moet doorgaan met het innemen van Tamiflu wanneer het voorgeschreven wordt om griep te voorkomen.

Wat u moet doen als u meer van Tamiflu heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Tamiflu in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van Tamiflu

Wanneer u eerder stopt met het innemen van Tamiflu dan uw arts u verteld heeft, zullen er geen bijwerkingen optreden te wijten aan Tamiflu, maar loopt u de kans dat de griepsymptomen terugkomen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dit dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Tamiflu bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

- **Vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu**

De meest voorkomende bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid, braken, diarree, maagpijn en hoofdpijn. Deze bijwerkingen treden meestal alleen na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

- **Minder vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu**

Volwassenen en adolescenten (kinderen van 13 jaar en ouder)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door de griep, zijn een vol gevoel in de bovenbuik, bloeding in het maag-darmkanaal, bronchitis, infecties van de bovenste luchtwegen, duizeligheid, vermoeidheid, slaapproblemen, huidreacties, milde tot ernstige stoornissen van de leverfunctie, visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

Influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen zoals hallucinaties, ijltostanden (delier) en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij hersenontsteking of bij een aandoening van de hersenen gekenmerkt door bijvoorbeeld stuipen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie), maar ook zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Gedurende de behandeling met Tamiflu zijn stuiptrekkingen (convulsies) en ijltostanden (delier) (met symptomen als bewustzijnsverandering, verwarring, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries) gemeld. In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen zijn voornamelijk bij kinderen en adolescenten gemeld. Vaak ontstonden ze plotseling en verdwenen ze snel weer. De rol van Tamiflu bij deze gebeurtenissen is niet bekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

Kinderen (leeftijd 1 tot 12 jaar)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door de griep, zijn oorontsteking, longontsteking, sinusitis, bronchitis, verergering van reeds bestaande astma, neusbloedingen, oorproblemen, huidontsteking, lymfklierzwellings, ontsteking van het bindweefsel van het oog (conjunctivitis), visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

<p><i>Wanneer u of uw kind vaak misselijk zijn, licht dan uw arts in. U moet ook uw arts inlichten wanneer de influenza symptomen erger worden of wanneer de koorts aanhoudt.</i></p>

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TAMIFLU

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tamiflu niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en doordrukstrip na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Tamiflu

- Het werkzame bestanddeel is oseltamivirfosfaat (30 mg en 45 mg oseltamivir in elke harde capsule).
- De andere bestanddelen zijn:
inhoud van de 30 en 45 mg capsules: gepregelatiniseerd zetmeel, talk, povidon, natriumcroscarmellose en natriumstearylfumaraat
capsulehuls, 30 mg capsules: gelatine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)
capsulehuls, 45 mg capsules: gelatine, zwart ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)
drukinkt, 30 mg en 45 mg capsules: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en FD en C Blauw 2 (indigokarmijn, E132).

Hoe ziet Tamiflu er uit en wat is de inhoud van de verpakking

30 mg harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig lichtgeel deel met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgeel dop met de opdruk "30 mg". De opdrukken zijn blauw.

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

Tamiflu harde capsules 30 mg en 45 mg zijn verkrijgbaar in doordrukstrips met 10 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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 & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Tamiflu 75 mg harde capsules Oseltamivir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Tamiflu inneemt
3. Hoe wordt Tamiflu ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Tamiflu
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TAMIFLU EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

- Tamiflu is aan u voorgeschreven om influenza te behandelen of te voorkomen.
- Tamiflu behoort tot een groep geneesmiddelen, "neuraminidaseremmers" genaamd. Tamiflu voorkomt de verspreiding van het virus in uw lichaam en helpt zo om de symptomen tengevolge van de influenzavirus infectie te verlichten of te voorkomen.
- Influenza is een infectie veroorzaakt door het influenzavirus. De verschijnselen (symptomen) van influenza bestaan uit het plotseling ontstaan van koorts (> 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijnen, spierpijn en dikwijls extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties dan influenza veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (epidemieën) in perioden waarin influenzavirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten de epidemische periode zullen de bovengenoemde symptomen voornamelijk veroorzaakt worden door een ander type infectie of ziekte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TAMIFLU INNEEMT

Neem Tamiflu niet in als u allergisch (overgevoelig) bent voor oseltamivir of voor één van de andere bestanddelen van Tamiflu.

Wees extra voorzichtig met Tamiflu

Voordat u begint met het innemen van Tamiflu, zorg dan dat uw arts weet of u:

- allergisch bent voor andere geneesmiddelen
- nierproblemen heeft.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Paracetamol, ibuprofen of acetylsalicylzuur (aspirine) kunnen samen met Tamiflu worden ingenomen. Het valt niet te verwachten dat Tamiflu de werking van andere medicijnen verandert.

Bestaat er enige wisselwerking met de grieprik (vaccinatie)?

Tamiflu is geen vervanging voor de grieprik. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet. Zelfs als u reeds een griepinjectie heeft gehad, kan Tamiflu aan u worden voorgeschreven door uw arts.

Inname van Tamiflu met voedsel en drank

Neem Tamiflu in met water. U kunt Tamiflu innemen met of zonder voedsel, hoewel het wordt aanbevolen om Tamiflu met voedsel in te nemen om het risico van ziek voelen of zijn (misselijkheid of overgeven) te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

De mogelijke effecten van Tamiflu op het ongeboren kind zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u zwanger bent, zwanger denkt te zijn of van plan bent zwanger te worden, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

De effecten op zuigelingen zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

Rijvaardigheid en het bedienen van machines

Tamiflu heeft geen effect op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

3. HOE WORDT TAMIFLU INGENOMEN

Volg bij het innemen van Tamiflu nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu in zo snel mogelijk nadat het u is voorgeschreven omdat dit zal helpen de verspreiding van het influenzavirus in uw lichaam te vertragen.

Slik de Tamiflu capsules heel door met water. Breek de Tamiflu capsules niet en kauw er niet op.

De gebruikelijke dosering is:

Behandeling

Adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: Voor de behandeling van griep moet u één capsule nemen zodra u de verpakking in huis hebt en neem daarna één capsule tweemaal daags (meestal is het gemakkelijk om 's morgens een capsule en 's avonds een capsule gedurende vijf dagen in te nemen). Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

30 mg en 45 mg capsules kunnen door volwassenen en adolescenten gebruikt worden als een alternatief voor 75 mg capsules.

Kinderen van 1 jaar en ouder en kinderen van 2 tot 12 jaar: De suspensie of de 30 mg en 45 mg capsules kunnen gebruikt worden.

Kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen tweemaal daags een 75 mg Tamiflu capsule innemen, gedurende 5 dagen.

Preventie

Tamiflu kan ook gebruikt worden om griep te voorkomen na blootstelling aan een besmet persoon, zoals een familielid.

- *Preventie na blootstelling*

Adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen: Wanneer het gebruikt wordt om griep te voorkomen na blootstelling aan een besmet persoon zoals familieleden, dient u gedurende 10 dagen éénmaal daags Tamiflu in te nemen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

Kinderen van 1 jaar en ouder en kinderen van 2 tot 12 jaar: Tamiflu suspensie of de 30 mg en 45 mg capsules kunnen worden gebruikt.

Kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen eenmaal daags een 75 mg Tamiflu capsule innemen, gedurende 10 dagen.

Uw arts zal aangeven hoelang u moet doorgaan met het innemen van Tamiflu wanneer het voorgeschreven wordt om griep te voorkomen.

Wat u moet doen als u meer van Tamiflu heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Tamiflu in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van Tamiflu

Wanneer u eerder stopt met het innemen van Tamiflu dan uw arts u verteld heeft, zullen er geen bijwerkingen optreden te wijten aan Tamiflu, maar loopt u de kans dat de griepsymptomen terugkomen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dit dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Tamiflu bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

- **Vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu**

De meest voorkomende bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid, braken, diarree, maagpijn en hoofdpijn. Deze bijwerkingen treden meestal alleen na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

- **Minder vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu**

Volwassenen en adolescenten (kinderen van 13 jaar en ouder)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door griep, zijn een vol gevoel in de bovenbuik, bloeding in het maag-darmkanaal, bronchitis, infecties van de bovenste luchtwegen, duizeligheid, vermoeidheid, slaapproblemen, huidreacties, milde tot ernstige stoornissen van de leverfunctie, visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

Influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen zoals hallucinaties, ijltostanden (delier) en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij hersenontsteking of bij een aandoening van de hersenen gekenmerkt door bijvoorbeeld stuipen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie), maar ook zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Gedurende de behandeling met Tamiflu zijn stuip trekkingen (convulsies) en ijlt toestanden (delier) (met symptomen als bewustzijnsverandering, verwarring, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries) gemeld. In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen zijn voornamelijk bij kinderen en adolescenten gemeld. Vaak ontstonden ze plotseling en verdwenen ze snel weer. De rol van Tamiflu bij deze gebeurtenissen is niet bekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

Kinderen (leeftijd 1 tot 12 jaar)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door de griep, zijn oorontsteking, longontsteking, sinusitis, bronchitis, verergering van reeds bestaande astma, neusbloedingen, oorproblemen, huidontsteking, lymfklierzwellingen, ontsteking van het bindweefsel van het oog (conjunctivitis), visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

Wanneer u of uw kind vaak misselijk zijn, licht dan uw arts in. U moet ook uw arts inlichten wanneer de influenza symptomen erger worden of wanneer de koorts aanhoudt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TAMIFLU

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tamiflu niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en doordrukstrip na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Tamiflu

- Het werkzame bestanddeel is oseltamivirfosfaat (75 mg oseltamivir in elke harde capsule).
- De andere bestanddelen zijn:
 - in de capsule: gepregelatiniseerd zetmeel, talk, povidon, natriumcroscarmellose en natriumstearylumaraat
 - capsulehuls: gelatine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)
 - drukinkt: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en indigokarmijn (E132).

Hoe ziet Tamiflu er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig grijs deel met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgele dop met de opdruk "75 mg". De opdrukken zijn blauw.

Tamiflu 75 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in doordrukstrips met 10 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie oseltamivir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Tamiflu inneemt
3. Hoe wordt Tamiflu ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Tamiflu
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TAMIFLU EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

- Tamiflu is aan u voorgeschreven om influenza te behandelen of te voorkomen.
- Tamiflu behoort tot een groep geneesmiddelen, "neuraminidaseremmers" genaamd. Tamiflu voorkomt de verspreiding van het virus in uw lichaam en helpt zo om de symptomen tengevolge van het influenzavirus te verlichten of te voorkomen.
- Influenza is een infectie veroorzaakt door het influenzavirus. De verschijnselen (symptomen) van influenza bestaan uit het plotseling ontstaan van koorts (> 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijnen, spierpijn en dikwijls extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties dan influenza veroorzaakt worden. Een echte influenza infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (epidemieën) in perioden waarin influenzavirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten de epidemische periode zullen de bovengenoemde symptomen voornamelijk veroorzaakt worden door een ander type infectie of ziekte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TAMIFLU INNEEMT

Neem Tamiflu niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor oseltamivir of voor één van de andere bestanddelen van Tamiflu.

Wees extra voorzichtig met Tamiflu

Voordat u begint met het innemen van Tamiflu, zorg dan dat uw arts weet of u:

- allergisch bent voor andere geneesmiddelen
- nierproblemen heeft

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Paracetamol, ibuprofen of acetylsalicylzuur (aspirine) kunnen samen met Tamiflu worden ingenomen. Het valt niet te verwachten dat Tamiflu de werking van andere medicijnen verandert.

Bestaat er enige wisselwerking met de griepvaccinatie?

Tamiflu is geen vervanging voor de griepvaccinatie. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een griepinjectie niet. Zelfs als u reeds een griepinjectie heeft gehad, kan Tamiflu aan u worden voorgeschreven door uw arts.

Inname van Tamiflu met voedsel en drank

Tamiflu orale suspensie kan met of zonder voedsel ingenomen worden, hoewel het wordt aanbevolen om Tamiflu met voedsel in te nemen om het risico van ziek voelen of zijn (misselijkheid of overgeven) te verminderen. Het kan ook met water worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. De mogelijke effecten van Tamiflu op het ongeboren kind zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u zwanger bent, zwanger denkt te zijn of van plan bent zwanger te worden, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

De effecten op zuigelingen zijn onbekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

Rijvaardigheid en het bedienen van machines

Tamiflu heeft geen effect op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Tamiflu

Indien u lijdt aan erfelijke fructose intolerantie, zorg dan dat uw voorschrijvend arts dat weet voordat u Tamiflu inneemt.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol, wat een vorm is van fructose.

3. HOE WORDT TAMIFLU INGENOMEN

Volg bij het innemen van Tamiflu nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu in zo snel mogelijk nadat het u is voorgeschreven omdat dit zal helpen de verspreiding van het influenzavirus in uw lichaam te vertragen.

De gebruikelijke dosering is:

Hoeveel Tamiflu moet toegediend worden aan kinderen van 1 jaar en ouder en kinderen van 2 tot 12 jaar

Behandeling

U moet uw kind de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid Tamiflu toedienen. 30 mg en 45 mg capsules kunnen als alternatief voor de suspensie gebruikt worden.

De gebruikelijke dosering bij kinderen om griep te behandelen hangt af van het lichaamsgewicht van het kind (zie de tabel hieronder):

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis gedurende 5 dagen (behandeling)
15 kg of minder	30 mg tweemaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags (75 mg bestaat uit een dosis van 30 mg + een dosis van 45 mg)

Preventie

Tamiflu kan ook gebruikt worden om griep te voorkomen na blootstelling aan een besmet persoon, zoals een familielid.

30 mg en 45 mg capsules kunnen als alternatief voor de suspensie gebruikt worden.

Tamiflu dient gedurende 10 dagen éénmaal daags ingenomen te worden. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

De gebruikelijke dosis voor de preventie van griep bij kinderen, is afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind (zie onderstaande tabel):

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis voor 10 dagen (preventie)
15 kg of minder	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg eenmaal daags (75 mg bestaat uit een 30 mg dosis plus een 45 mg dosis)

Kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg en die in staat zijn capsules door te slikken, mogen eenmaal daags een 75 mg Tamiflu capsule innemen, gedurende 10 dagen.

Uw arts zal aangeven hoelang u moet doorgaan met het innemen van Tamiflu wanneer het voorgeschreven wordt om griep te voorkomen.

Hoever Tamiflu moet ingenomen worden door adolescenten (13 tot 17 jaar) en volwassenen

De suspensie kan door volwassenen en adolescenten gebruikt worden in plaats van de capsule. 30 mg en 45 mg capsules kunnen als alternatief voor de suspensie gebruikt worden.

Behandeling

Gewoonlijk zal de arts u 75 mg Tamiflu tweemaal daags gedurende 5 dagen voorschrijven.

Preventie

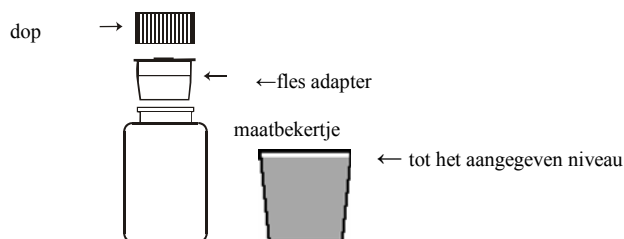
Gewoonlijk zal de arts u 75 mg Tamiflu eenmaal daags gedurende 10 dagen voorschrijven.

Uw arts zal aangeven hoelang u moet doorgaan met het innemen van Tamiflu.

Een enkele dosis van 75 mg Tamiflu vereist twee doses van de suspensie: één dosis van 30 mg en één dosis van 45 mg.

a) HOE MOET DE ORALE SUSPENSIE BEREID WORDEN:

Uw apotheker heeft wellicht de orale suspensie voor u bereid als u uw recept komt ophalen. Als dat echter niet is gedaan, kunt u gemakkelijk zelf de suspensie bereiden. U hoeft de suspensie maar één keer te bereiden bij het begin van de kuur. Daarna is het schudden van de suspensie en uitnemen van de juiste aanbevolen dosis alles wat u moet doen.

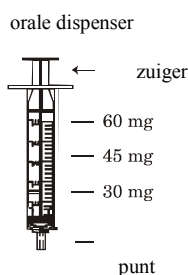


Figuur 1

1. Tik enkele malen zachtjes op de gesloten fles om het poeder los te maken.
2. Meet 52 ml water af door het maatbekertje tot het aangegeven peil te vullen (maatbekertje zit in de verpakking). **U moet altijd 52 ml water gebruiken**, ongeacht welke aanbevolen dosis u moet nemen.
3. Voeg de gehele 52 ml water toe aan de fles, sluit de fles weer en schud de gesloten fles goed gedurende 15 seconden.
4. Verwijder de dop en druk de flesadapter in de hals van de fles.
5. Sluit de fles stevig met de dop op de flesadapter. Dit zorgt ervoor dat de flesadapter op de juiste wijze in de fles zit.

b) HOE MOET EEN DOSIS ORALE SUSPENSIE AFGEMETEN EN TOEGEDIEND WORDEN:

Voor gebruik Tamiflu orale suspensie altijd goed schudden



Figuur 2



Figuur 3

Hoe wordt de juiste hoeveelheid suspensie afgemeten

1. Schud de gesloten fles met Tamiflu orale suspensie goed alvorens het te gebruiken.
2. Neem de dispenser (zie figuur 2) en duw de zuiger helemaal naar beneden richting de punt van de dispenser. U moet altijd de bij het geneesmiddel bijgeleverde dispenser gebruiken om de juiste dosis af te meten.
3. Verwijder de dop van de fles met orale suspensie.
4. Steek de punt van de dispenser in de opening van de flesadapter.
5. Draai het geheel (fles en dispenser) ondersteboven (zie figuur 3).
6. Trek de zuiger langzaam terug tot de maatstreep die de vereiste dosis aangeeft.
7. Draai het geheel weer rechtop.
8. Neem de dispenser langzaam uit de fles.
9. Spuit de suspensie rechtstreeks in de mond door de zuiger van de dispenser naar beneden te duwen en slik het geneesmiddel door. U mag iets eten en drinken na het innemen van het geneesmiddel.
10. Direct na de toediening de dispenser uit elkaar halen en de beide onderdelen onder stromend kraanwater schoonspelen.

Wat u moet doen als u meer van Tamiflu heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Tamiflu in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Tamiflu

Wanneer u eerder stopt met het innemen van Tamiflu dan uw arts u verteld heeft, zullen er geen bijwerkingen optreden te wijten aan Tamiflu, maar loopt u de kans dat de griepsymptomen terugkomen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dit dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Tamiflu bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

- Vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu

De meest voorkomende bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid, braken, diarree, maagpijn en hoofdpijn. Deze bijwerkingen treden meestal alleen na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie waarin deze bijwerkingen voorkomen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

- Minder vaak voorkomende bijwerkingen van Tamiflu

Volwassenen en adolescenten (kinderen van 13 jaar en ouder)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door griep, zijn een vol gevoel in de bovenbuik, bloeding in het maag-darmkanaal, bronchitis, infecties van de bovenste luchtwegen, duizeligheid, vermoeidheid, slaapproblemen, huidreacties, milde tot ernstige stoornissen van de leverfunctie, visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

Influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragsymptomen zoals hallucinaties, ijltostanden (delier) en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij hersenontsteking of bij een aandoening van de hersenen gekenmerkt door bijvoorbeeld stuipen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie), maar ook zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Gedurende de behandeling met Tamiflu zijn stuiptrekkingen (convulsies) en ijltostanden (delier) (met symptomen als bewustzijnsverandering, verwarring, afwijkend gedrag, waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries) gemeld. In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot toevallig letsel, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen zijn voornamelijk bij kinderen en adolescenten gemeld. Vaak ontstonden ze plotseling en verdwenen ze snel weer. De rol van Tamiflu bij deze gebeurtenissen is niet bekend. Dergelijke neuropsychiatrische gebeurtenissen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

Kinderen (leeftijd 1 tot 12 jaar)

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen die ook veroorzaakt kunnen worden door de griep, zijn oorontsteking, longontsteking, sinusitis, bronchitis, verergering van reeds bestaande astma, neusbloedingen, oorproblemen, huidontsteking, lymfklierzwellingen, ontsteking van het bindweefsel van het oog (conjunctivitis), visuele stoornissen en hartritme afwijkingen.

<p><i>Wanneer u of uw kind vaak misselijk zijn, licht dan uw arts in. U moet ook uw arts inlichten wanneer de influenza symptomen erger worden of wanneer de koorts aanhoudt.</i></p>

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TAMIFLU

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tamiflu poeder voor orale suspensie niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de fles na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

Na toevoegen van water kan de suspensie gedurende 10 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25°C) of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C) bewaard worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Tamiflu

- Het werkzame bestanddeel is oseltamivirfosfaat (12 mg/ml oseltamivir na oplossen).
- De andere bestanddelen zijn: sorbitol (E420), natriumdiwaterstofcitraat(E331[a]), xanthaangom (E415), natriumbenzoaat (E211), natriumsaccharine (E954), titaniumdioxide (E171) en smaakstof.

Hoe ziet Tamiflu er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Het poeder is een granulaat of samengeklonterd granulaat met een witte tot lichtgele kleur.

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie is verkrijgbaar in een fles met 30 g poeder om te mengen met 52 ml water.

De verpakking bevat ook 1 plastic maatbekertje (52 ml), 1 plastic flesadapter (om het geneesmiddel in het spuitje te krijgen), en 1 plastic dispenser voor orale toediening (om de juiste hoeveelheid via de mond toe te dienen). Merktekens voor 30 mg, 45 mg en 60 mg van het geneesmiddel zijn aangegeven op de dispenser (zie de bovenstaande afbeeldingen 1 en 2).

Zie rubriek 3, 'Hoe wordt Tamiflu ingenomen', voor meer informatie over het bereiden van de suspensie voor oraal gebruik en hoe het geneesmiddel wordt afgemeten en ingenomen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in { MM/JJJJ }

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.