

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de gereconstitueerde suspensie bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 6 mg oseltamivir.

Een fles gereconstitueerde suspensie (65 ml) bevat 390 mg oseltamivir.

Hulpstoffen met bekend effect:

5 ml oseltamivir suspensie geeft 0,9 g sorbitol.

7,5 ml oseltamivir suspensie geeft 1,3 g sorbitol.

10 ml oseltamivir suspensie geeft 1,7 g sorbitol.

12,5 ml oseltamivir suspensie geeft 2,1 g sorbitol.

Voor de 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*

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

#### *Preventie van influenza*

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

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

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

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

### *Behandeling*

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

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

### Pediatrische patiënten

Voor baby's en kinderen van 1 jaar of ouder: De aanbevolen dosering Tamiflu 6 mg/ml orale suspensie is aangegeven in onderstaande tabel. Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules zijn beschikbaar als alternatief voor de aanbevolen dosis Tamiflu 6 mg/ml suspensie.

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

<b>Lichaamsgewicht</b>	<b>Aanbevolen dosering voor 5 dagen</b>	<b>Benodigde hoeveelheid orale suspensie</b>
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	5 ml tweemaal daags
> 15 kg t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	7,5 ml tweemaal daags
> 23 kg t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	10 ml tweemaal daags
> 40 kg	75 mg tweemaal daags	12,5 ml 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.

Voor baby's jonger dan 1 jaar: De aanbevolen dosis voor baby's van 0-12 maanden is 3 mg/kg tweemaal daags. Dit is gebaseerd op farmacokinetische- en veiligheidsgegevens die laten zien dat deze dosering bij baby's van 0-12 maanden plasmaconcentraties van de prodrug en actieve metaboliet geeft waarvan wordt verwacht dat ze klinisch effectief zijn met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat gezien bij oudere kinderen en volwassenen (zie rubriek 5.2).

De dispenser (3 ml) voor orale toediening (met 0,1 ml schaalverdeling) moet worden gebruikt voor de toediening aan baby's van 0-12 maanden die 1 ml t/m 3 ml van de Tamiflu 6 mg/ml orale suspensie nodig hebben. Voor hogere doses moet de dispenser van 10 ml worden gebruikt. Het volgende doseringsvoorschrift wordt aanbevolen voor de behandeling van baby's jonger dan 1 jaar.

**Doseringstabel voor oseltamivir voor baby's jonger dan 1 jaar: 3 mg/kg tweemaal daags**

Lichaamsgewicht*	Aanbevolen dosering voor 5 dagen	Benodigde hoeveelheid orale suspensie	Te gebruiken dispenser
3 kg	9 mg tweemaal daags	1,5 ml tweemaal daags	3 ml
3,5 kg	10,5 mg tweemaal daags	1,8 ml tweemaal daags	3 ml
4 kg	12 mg tweemaal daags	2,0 ml tweemaal daags	3 ml
4,5 kg	13,5 mg tweemaal daags	2,3 ml tweemaal daags	3 ml
5 kg	15 mg tweemaal daags	2,5 ml tweemaal daags	3 ml
5,5 kg	16,5 mg tweemaal daags	2,8 ml tweemaal daags	3 ml
6 kg	18 mg tweemaal daags	3,0 ml tweemaal daags	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg tweemaal daags	3,5 ml tweemaal daags	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg tweemaal daags	4,0 ml tweemaal daags	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg tweemaal daags	4,5 ml tweemaal daags	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg tweemaal daags	5,0 ml tweemaal daags	10 ml

\* Deze tabel bevat niet alle mogelijke gewichten voor deze populatie.

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

*Preventie**Preventie na blootstelling*

Voor adolescenten (13 t/m 17 jaar) en volwassenen: De aanbevolen dosering voor de preventie van influenza nadat er nauw contact is geweest met een geïnfecteerd persoon is 75 mg oseltamivir eenmaal daags gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen twee dagen na blootstelling aan een geïnfecteerd persoon.

Voor baby's en kinderen van 1 jaar of ouder: Tamiflu 30 mg en 45 mg capsules zijn beschikbaar als alternatief voor de aanbevolen dosis Tamiflu 6 mg/ml suspensie.

De aanbevolen preventiedosering van Tamiflu na blootstelling is:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 10 dagen	Benodigde hoeveelheid orale suspensie
10 kg t/m 15 kg	30 mg eenmaal daags	5 ml eenmaal daags
> 15 kg t/m 23 kg	45 mg eenmaal daags	7,5 ml eenmaal daags
> 23 kg t/m 40 kg	60 mg eenmaal daags	10 ml eenmaal daags
> 40 kg	75 mg eenmaal daags	12,5 ml eenmaal daags

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

Voor baby's jonger dan 1 jaar: De aanbevolen profylactische dosis voor baby's jonger dan 1 jaar tijdens een pandemische influenza is de helft van de dagelijkse behandelingsdosis. Dit is gebaseerd op klinische gegevens bij kinderen > 1 jaar en volwassenen die aantonen dat een profylactische dosis gelijk aan de helft van de dagelijkse behandelingsdosis klinisch werkzaam is voor het voorkomen van influenza (zie rubriek 5.2 voor de blootstellingssimulatie).

Bij een pandemie moet de dispenser (3 ml) voor orale toediening (met 0,1 ml schaalverdeling) worden gebruikt voor de toediening aan baby's jonger dan 1 jaar die 1 ml t/m 3 ml Tamiflu 6 mg/ml orale suspensie nodig hebben. Voor hogere doses moet de dispenser van 10 ml worden gebruikt.

Het volgende doseringsvoorschrift wordt aanbevolen voor baby's jonger dan 1 jaar:

**Doseringstabel voor oseltamivir voor baby's jonger dan 1 jaar: 3 mg/kg eenmaal daags**

Lichaams-gewicht*	Aanbevolen dosering voor 10 dagen	Benodigde hoeveelheid orale suspensie	Te gebruiken dispenser
3 kg	9 mg eenmaal daags	1,5 ml eenmaal daags	3 ml
3,5 kg	10,5 mg eenmaal daags	1,8 ml eenmaal daags	3 ml
4 kg	12 mg eenmaal daags	2,0 ml eenmaal daags	3 ml
4,5 kg	13,5 mg eenmaal daags	2,3 ml eenmaal daags	3 ml
5 kg	15 mg eenmaal daags	2,5 ml eenmaal daags	3 ml
5,5 kg	16,5 mg eenmaal daags	2,8 ml eenmaal daags	3 ml
6 kg	18 mg eenmaal daags	3,0 ml eenmaal daags	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg eenmaal daags	3,5 ml eenmaal daags	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg eenmaal daags	4,0 ml eenmaal daags	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg eenmaal daags	4,5 ml eenmaal daags	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg eenmaal daags	5,0 ml eenmaal daags	10 ml

\* Deze tabel bevat niet alle mogelijke gewichten voor deze populatie.

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

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

Preventie gedurende een influenza-epidemie is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar. De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten voor de preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is 75 mg oseltamivir eenmaal daags voor een periode tot 6 weken.

Speciale populaties

*Verminderde leverfunctie*

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

*Verminderde nierfunctie*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

Behandeling: de aanbevolen orale dosering voor volwassenen is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 10 dagen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen de eerste twee dagen na aanvang van de symptomen van influenza.

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

#### Wijze van toediening

Voor toediening is een 3 ml en een 10 ml dispenser voor oraal gebruik in de verpakking bijgesloten. Het wordt aanbevolen om Tamiflu poeder voor orale suspensie te laten reconstitueren door een apotheker voordat het aan de patiënt wordt gegeven (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

Gevoeligheid van de circulerende influenzavirusstammen voor oseltamivir blijkt erg variabel te zijn (zie rubriek 5.1). Daarom moeten voorschrijvers rekening houden met de meest recent beschikbare informatie over oseltamivirgevoeligheids patronen van de op dat moment circulerende virussen, bij het nemen van de beslissing om al dan niet Tamiflu te gaan gebruiken.

### Ernstige bijkomende aandoening

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

### Immuungecompromitteerde patiënten

De werkzaamheid van oseltamivir bij zowel de behandeling als de profylaxe van influenza bij immuungecompromitteerde patiënten is niet duidelijk vastgesteld. Volwassen immuungecompromitteerde patiënten met influenza dienen echter gedurende 10 dagen behandeld te worden, aangezien er geen onderzoeken naar een kortere behandeling met oseltamivir zijn uitgevoerd bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

### Cardiale / respiratoire aandoening

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

### Pediatrische patiënten

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

### Ernstig verminderde nierfunctie

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

### Neuropsychiatrische bijwerkingen

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

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

Sorbitol kan een licht laxerende werking hebben.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

### Probenecide

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

### Amoxicilline

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

### Renale klaring

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

### Aanvullende informatie

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

Dieronderzoeken hebben geen reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

### Borstvoeding

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

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van 6.049 volwassenen/adolescente en 1.473 pediatrie patiënten die werden behandeld voor influenza met Tamiflu of placebo, en op gegevens van 3.990 volwassenen/adolescente en 253 pediatrie patiënten die Tamiflu of placebo/geen behandeling voor de profylaxe van influenza kregen in klinische studies. Daarnaast kregen 199 immuungecompromitteerde volwassen patiënten Tamiflu voor de behandeling van influenza en 475 immuungecompromitteerde patiënten (waaronder 18 kinderen, waarvan 10 Tamiflu en 8 placebo) Tamiflu of placebo voor de profylaxe van influenza.

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

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

##### Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

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

##### *Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten*

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

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



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

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Bronchitis, Herpes simplex, Nasofaryngitis, Bovensteluchtweginfecties, Sinusitis		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				Trombocytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoelighedsreactie	Anafylactische reacties, Anafylactoïde reacties
<b>Psychische stoornissen</b>				Agitatie, Afwijkend gedrag, Angst, Verwardheid, Waanvoorstellingen, Delirium, Hallucinaties, Nachtmerries, Zelfverwonding
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Insomnia	Veranderd bewustzijnsniveau, Convulsies	
<b>Oogaandoeningen</b>				Gezichtsstoornissen
<b>Hartaandoeningen</b>			Cardiale aritmie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hoest, Zere keel, Rinorroe		
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid	Braken, Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik), Dyspepsie		Gastro-intestinale bloedingen, Hemorragische colitis
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>			Verhoogde leverenzymspiegels	Fulminante hepatitis, Leverfalen, Hepatitis

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>			Eczeem, Dermatitis, Huiduitslag, Urticaria	Angioneurotisch oedeem, Erythema multiforme, Stevens- Johnson- syndroom, Toxische epidermale necrolyse
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Pijn, Duizeligheid (waaronder vertigo), Vermoeidheid, Pyrexie, Pijn in de ledematen		

#### *Behandeling en preventie van influenza bij kinderen*

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

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

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen*

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

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

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

#### Andere speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten (baby's jonger dan 1 jaar)*

In twee studies werd de farmacokinetiek, farmacodynamiek en het veiligheidsprofiel van behandeling met oseltamivir gekarakteriseerd bij 135 kinderen jonger dan 1 jaar die geïnfecteerd waren met

influenza. In deze studies was het veiligheidsprofiel bij leeftijdscohorten vergelijkbaar waarbij braken, diarree en luieruitslag de meest frequent gemelde bijwerkingen waren (zie rubriek 5.2). Onvoldoende gegevens zijn beschikbaar voor baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken.

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

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

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

In een dubbelblinde studie naar de behandeling van influenza werden in totaal 199 volwassen immuungecompromitteerde patiënten (die beoordeeld konden worden met betrekking tot veiligheid) gerandomiseerd naar behandeling met Tamiflu gedurende 10 dagen: 98 patiënten kregen de standaarddosering (75 mg tweemaal daags) en 101 patiënten kregen een dubbele dosering (150 mg tweemaal daags). Het veiligheidsprofiel van Tamiflu in deze studie kwam overeen met dat in eerdere klinische studies waarbij Tamiflu toegediend werd voor de behandeling van influenza bij immuuncompetente patiënten (patiënten die verder gezond waren of patiënten "in een risicogroep" [d.w.z. met respiratoire en/of cardiale co-morbiditeiten]). Het percentage patiënten dat bijwerkingen meldde was lager in de groep die de standaarddosering kreeg vergeleken met de groep die de dubbele dosering kreeg (respectievelijk 49,0% vs. 59,4%) (zie rubriek 5.1).

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

#### *Kinderen met reeds bestaande bronchiale astma*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Er is geen specifiek antidotum bekend.

### Pediatrische patiënten

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Oseltamivirfosfaat is een prodrug van de actieve metaboliet (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.

### Klinische studies

#### *Behandeling van influenza-infectie*

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

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

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

verminderd van 12,7 % (135/1.063) in de placebogroep tot 8,6 % (116/1.350) in de met oseltamivir behandelde populatie ( $p = 0,0012$ ).

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

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

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

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

Een tweede studie werd afgerond bij 334 astmatische kinderen in de leeftijd van 6 t/m 12 jaar, waarvan 53,6 % influenzapositief was. Bij de met oseltamivir behandelde groep was de mediane ziekteduur niet significant verminderd. In deze studiepopulatie was op dag 6 (de laatste dag van de behandeling) de FEV<sub>1</sub> met 10,8 % toegenomen bij de met oseltamivir behandelde groep die behandeld werd met vergeleken met 4,7 % in de placebogroep ( $p = 0,0148$ ).

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

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

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

*Behandeling van influenza bij immuungecompromitteerde volwassenen:* een gerandomiseerde dubbelblinde studie om de veiligheid te beoordelen en de effecten van oseltamivir op de ontwikkeling van resistent influenzavirus vast te stellen (primaire analyse) bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten geïnfecteerd met influenza bevatte 151 patiënten bij wie de werkzaamheid van oseltamivir kon worden geëvalueerd (secundaire analyse, geen statistisch onderscheidend vermogen). De studie omvatte patiënten die een solide orgaantransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantaties hadden ondergaan, HIV-positieve patiënten met een CD4+ celtelling <500 cellen/mm<sup>3</sup>, patiënten die systemische immunosuppressieve therapie kregen en patiënten met een hematologische maligniteit. Deze patiënten werden binnen 96 uur na aanvang van de symptomen gerandomiseerd naar een behandeling met de standaarddosering (73 patiënten) of een dubbele dosering (78 patiënten) oseltamivir gedurende 10 dagen.

De mediane tijd tot het verdwijnen van de symptomen was vergelijkbaar tussen de standaarddoseringsgroep (103 uur [90% BI 75,4-110,0]) en de dubbele doseringsgroep (104 uur [90% BI 65,8-131,0]). Het percentage patiënten met secundaire infecties in de standaard- en de dubbele doseringsgroep was vergelijkbaar (8,2% vs. 5,1%).

#### *Preventie van influenza*

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

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

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

Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 t/m 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19 % (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7 % (7/104) in de groep die wel preventie ontvingen (64,4 % reductie [95 % BI 15,8-85,0; p = 0,0188]). Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21 % (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1 % reductie, [95 % BI 22,0-94,9]; p = 0,0206). De NNT voor de totale groep pediatrie patiënten was 9 (95 % BI 7-24) en 8 (95 % BI 6, bovengrens niet meetbaar) in de

gehele populatie (ITT) en bij de pediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

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

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

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

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

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

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

Oseltamivir resistentie

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

Over het geheel genomen werd een hogere incidentie van oseltamivirresistentie gezien bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten die behandeld werden met de standaarddosering of een dubbele dosering oseltamivir gedurende 10 dagen [14,9% (10/67) in de standaarddoseringsgroep en 2,8% (2/71) in de dubbele doseringsgroep], in vergelijking met gegevens uit studies bij volwassen patiënten die verder gezond waren die met oseltamivir behandeld waren. De meerderheid van de patiënten die resistentie ontwikkelden had een orgaantransplantatie ondergaan (8/10 patiënten in de standaarddoseringsgroep en 2/2 patiënten in de dubbele doseringsgroep). De meeste patiënten met oseltamivirresistent virus waren geïnfecteerd met influenza type A en verspreidden het virus gedurende een langere periode.

**Incidentie van oseltamivirresistentie in klinische studies**

Patiëntenpopulatie	Patiënten met resistente mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	0,88 % (21/2377)	1,12 % (27/2391)
Kinderen (1-12 jaar)	3,89 % (66/1698)	4,24 % (72/1698)
Baby's (< 1 jaar)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)



\* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

### *Profylaxe van influenza*

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene informatie

#### *Absorptie*

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

#### *Distributie*

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

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

#### *Biotransformatie*

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

#### *Eliminatie*

Geabsorbeerd oseltamivir wordt voornamelijk (> 90 %) geëlimineerd door omzetting in oseltamivircarboxylaat. Het wordt niet verder gemetaboliseerd en wordt uitgescheiden in de urine. Bij de meeste patiënten nemen de piekplasmaconcentraties van oseltamivircarboxylaat af met een

halfwaardetijd van 6 tot 10 uur. De actieve metaboliet wordt volledig geëlimineerd door uitscheiding via de nier. De nierklaring (18,8 l/uur) is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid (7,5 l/uur). Dit duidt erop dat naast glomerulaire filtratie tubulaire secretie optreedt. Minder dan 20 % van een radioactief gemerkte orale dosis wordt geëlimineerd in de feces.

### Andere speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

Baby's jonger dan 1 jaar: De farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van Tamiflu zijn onderzocht in twee niet-gecontroleerde open-label studies met kinderen jonger dan 1 jaar (n=135) die geïnfecteerd waren met influenza. De klaringssnelheid van het actieve metaboliet, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht, vermindert bij leeftijden jonger dan 1 jaar. De blootstelling aan het metaboliet is ook variabel bij de jongste baby's. De beschikbare gegevens laten zien dat blootstelling aan een 3 mg/kg dosis bij baby's van 0-12 maanden een prodrug- en metaboliet-blootstelling geeft die verwacht wordt effectief te zijn en een veiligheidsprofiel heeft dat vergelijkbaar is met dat gezien bij oudere kinderen en volwassenen na gebruik van de goedgekeurde dosis (zie rubriek 4.1 en 4.2). De gemelde bijwerkingen kwamen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel bij oudere kinderen.

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

### *Verminderde leverfunctie*

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

### *Zwangere vrouwen*

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

### *Immuungecompromitteerde patiënten*

Een populatiefarmacokinetische analyse liet zien dat de behandeling van volwassen immuungecompromitteerde patiënten met oseltamivir (zoals beschreven in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening') resulteert in een verhoogde blootstelling (tot 50% hoger) aan de actieve metaboliet in vergelijking met volwassen immunocompetente patiënten met een vergelijkbare creatinineklaring. Vanwege de ruime veiligheidsmarge van de actieve metaboliet is geen aanpassing van de dosering nodig bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten, maar bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering aangepast te worden zoals beschreven in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening'.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. De resultaten uit conventionele carcinogeniteitstudies bij knaagdieren laten een trend zien naar een dosisafhankelijke toename in de incidentie van sommige tumoren die doorgaans voorkomen bij de gebruikte knaagdierrassen.

De 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.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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**

4 jaar

Na reconstitutie, gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een bruine glazen fles van 100 ml (met kindveilige polypropyleen schroefdop, buitenkant: polyethyleen; binnenkant: polypropyleen; tussenlaag: polyethyleen) met 13 g poeder voor orale suspensie, een plastic flesadapter (lage dichtheid polyethyleen), plastic dispensers voor orale toediening van 3 ml (0,1 ml schaalverdeling) en 10 ml (0,5 ml schaalverdeling) (spuit en zuiger: polypropyleen, siliconen ring voor verzegeling) en een plastic maatbekertje (polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van één fles.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

Na reconstitutie met 55 ml water bevat het bruikbare volume van de orale suspensie een totaal van 10 doses van 30 mg oseltamivir.

#### Bereiding van orale suspensie

1. Tik enkele keren zachtjes tegen de gesloten fles om het poeder los te maken.

2. Meet 55 ml water af door het maatbekertje te vullen tot het aangegeven peil (maatbekertje zit in de verpakking).
3. Voeg de gehele 55 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 eruit als een ondoorzichtige en wit tot lichtgele suspensie.

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

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

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

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

EU/1/02/222/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11 januari 2019

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