

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamiflu 30 mg hårda kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 30 mg oseltamivir. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar

Den hårda kapseln består av en ljusgul ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en ljusgul ogenomskinlig överdel präglad med "30 mg". Tryckfärgen är blå.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Behandling av influensa*

Hos patienter från ett års ålder som uppvisar typiska influensasymtom då influensavirus cirkulerar i samhället. Effekt har visats då behandlingen inletts inom två dagar efter symtomen först uppträtt. Denna indikation baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A (se avsnitt 5.1).

#### *Prevention av influensa*

- Prevention efter exponering hos individer från ett års ålder efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensavirus cirkulerar i samhället.
- Den lämpliga användningen av Tamiflu för prevention av influensa ska bestämmas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som kräver skydd. I exceptionella situationer (t ex i fall då de cirkulerande virusstammarna inte överensstämmer med vaccinetts virusstammar, eller vid en pandemi) kan säsongsprevention övervägas hos individer från ett års ålder.

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på grundval av officiella rekommendationer. Beslut angående användandet av antivirala medel för behandling och profylax bör tas med hänsyn till vad som är känt om de cirkulerande influensavirusens karaktär och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tamiflu kapslar och Tamiflu suspension är bioekvivalenta beredningsformer. 75 mg kan administreras antingen som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel plus en 45 mg kapsel eller
- genom att administrera en 30 mg dos plus en 45 mg dos av suspensionen.

Vuxna, ungdomar eller barn (> 40 kg), som har svårt att svälja kapslar, kan använda Tamiflu suspension.

Tamiflu rekommenderas inte till barn under ett års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.3).

### *Behandling av influensa*

Behandlingen ska starta så snart som möjligt inom de första två dyggen efter debut av influensasytomen.

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade orala dosen är 75 mg oseltamivir två gånger dagligen i 5 dagar.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga.

Följande viktsjusterade doseringsanvisningar rekommenderas:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 5 dagar</b>
≤15 kg	30 mg två gånger dagligen
>15 kg till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
>23 kg till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
>40 kg	75 mg två gånger dagligen

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan behandlas med vuxendoseringen 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

### *Prevention av influensa*

#### Prevention efter exponering

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade dosen för prevention av influensa efter nära kontakt med en infekterad person 75 mg oseltamivir en gång dagligen i 10 dagar. Preventionen ska påbörjas så snart som möjligt inom två dagar efter exponering.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga.

Den rekommenderade preventionsdosen av Tamiflu efter exponering är:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 10 dagar</b>
≤ 15 kg	30 mg en gång dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg en gång dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg en gång dagligen
> 40 kg	75 mg en gång dagligen

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan få prevention med en 75 mg kapsel en gång dagligen i 10 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

#### Prevention under en influensaepidemi i samhället

Den rekommenderade doseringen vid prevention av influensa som cirkulerar i samhället är 75 mg oseltamivir en gång dagligen i upp till 6 veckor.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs varken vid behandling eller prevention hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Behandling av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg två gånger dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen, eller 30 mg suspension två gånger dagligen, eller 30 mg kapslar två gånger dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

Prevention av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion som visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid prevention</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg varannan dag, eller 30 mg suspension en gång dagligen, eller 30 mg kapslar en gång dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion.

#### *Barn*

Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Oseltamivir är effektivt enbart mot sjukdom orsakad av influensavirus. Det finns inget som tyder på att oseltamivir är aktivt mot sjukdom orsakad av något annat än influensavirus.

Säkerhet och effekt av oseltamivir för behandling och prevention av influensa hos barn yngre än ett år har inte studerats (se avsnitt 5.3).

Ingen information finns tillgänglig angående säkerhet och effekt av oseltamivir för patienter med något medicinskt tillstånd så allvarligt eller instabilt att det är överhängande risk för inläggning på sjukhus.

Säkerhet och effekt vid behandling eller prevention av influensa med oseltamivir hos immunosupprimerade patienter har inte studerats.

Effekten av oseltamivir vid behandling av personer med kronisk hjärtsjukdom och/eller lungsjukdom har inte visats. Ingen skillnad sågs i komplikationsincidensen mellan behandlings- och placebogrupporna i denna population (se avsnitt 5.1).

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination. Användning av Tamiflu ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få årliga influensavaccinationer. Skyddet mot influensa varar enbart så länge som Tamiflu administreras. Tamiflu ska användas för behandling och prevention av influensa enbart då pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensavirus cirkulerar i samhället.

### *Gravt nedsatt njurfunktion*

Dosjustering rekommenderas vid både behandling och prevention hos vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Oseltamivirs farmakokinetiska egenskaper, såsom låg proteinbindning och metabolism oberoende av CYP450 och glukuronidas-systemen (se avsnitt 5.2) tyder på att kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner via dessa mekanismer är osannolika.

Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av probenecid hos patienter med normal njurfunktion. Samtidig administrering av probenecid, en potent hämmare av anjonisk tubulär sekretion, resulterar i en cirka tvåfaldig ökning i exponering för den aktiva metaboliten av oseltamivir. Oseltamivir uppvisar ingen farmakokinetisk interaktion med amoxicillin som elimineras via samma väg, vilket tyder på att oseltamivirs interaktion med anjonisk tubulär sekretion är svag.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner innefattande kompetitiv hämning av renal tubulär sekretion är osannolika på grund av den kända säkerhetsmarginalen för de flesta av dessa substanser, eliminationskaraktäristika för den aktiva metaboliten (glomerulär filtration och anjonisk tubulär sekretion) samt utsöndringskapaciteten för dessa vägar. Däremot ska försiktighet iakttas då oseltamivir förskrivs till patienter som tar preparat som utsöndras samma väg och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t ex klorpropamid, metotrexat, fenylbutason).

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan oseltamivir eller den aktiva metaboliten har observerats vid samtidig administrering av oseltamivir och paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin eller antacida (magnesium- och aluminiumhydroxid samt kalciumkarbonat).

## **4.6 Graviditet och amning**

Det saknas relevant dokumentation från användning av oseltamivir hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/ foster eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Oseltamivir ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölken. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor. Oseltamivir ska därför enbart användas under amning om den potentiella nyttan för den ammande modern överväger den potentiella risken för det ammade barnet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Tamiflus säkerhetsprofil baseras på data från över 2107 vuxna och 1032 barn som behandlats för influensa, samt på data från över 2914 vuxna och 99 barn som fått Tamiflu profylaktiskt mot influensa i kliniska prövningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna var kräkningar och illamående i behandlingsstudierna och illamående och huvudvärk i preventionsstudierna. Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades vid ett enskilt tillfälle antingen under den första eller andra behandlingsdagen och gick över spontant inom 1-2 dagar. Bland barn var kräkning den vanligast rapporterade biverkan.

Biverkningarna som redovisas i nedanstående tabeller är indelade i följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar har delats in i lämplig kategori i tabellerna enligt den poolade analysen från kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

*Behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar:*

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen) i prövningar där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar eller genom uppföljning efter marknadsintroduktionen**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Prevention	
	Oseltamivir 75 mg två gångar dagligen (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg en gång dagligen (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Bronkit	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkit	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Övre luftvägsinfektioner	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiska störningar</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Huvudvärk	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vanliga:</i>				
Sömlöshet	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Mindre vanliga:</i>				
Konvulsion <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Hosta	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorré	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Illamående <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Vanliga:</i>				
Kräkningar <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Buksmärta	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Dermatit <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Hudutslag <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Allmänna symtom</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Yrsel	2 %	3 %	2 %	2 %
Trötthet	1 %	1 %	8 %	8 %
Smärta	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Detta är händelser identifierade under uppföljningen efter marknadsintroduktionen. De rapporterades även i de poolade kliniska studierna med incidensen som presenteras i tabellen ovan.

<sup>b</sup> Personer som enbart var illamående; exkluderar personer som kände illamående samtidigt med kräkning.

<sup>c</sup> Skillnaden mellan placebo- och oseltamivirgrupperna var statistiskt signifikant.

#### Behandling och prevention av influensa hos barn:

Tabellen nedan visar de mest frekvent rapporterade biverkningarna från kliniska studier utförda på barn.

#### **Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$ i oseltamivirgruppen i behandlingsstudierna och $\geq 10\%$ i oseltamivirgruppen i preventionsstudien) hos barn**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Behandling	Prevention <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Pneumoni	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuit	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkit	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Lymfadenopati	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Astma (inklusive försämring)	4 %	4 %	0 %	1 %
Näsblödning	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Kräkningar	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Vanliga:</i>				
Illamående	3 %	4 %	6 %	4 %
Buksmärta	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Ögon</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Konjunktivit	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Öronsjukdomar <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Sjukdomar i trumhinnan	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Dermatit	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Preventionsstudien innehöll ingen placeboarm, dvs. studien var okontrollerad.

<sup>b</sup> Dos per enhet = viktbaserad dosering (se avsnitt 4.2).

<sup>c</sup> Patienterna upplevde öronvärk och öronsmärta.

I allmänhet var biverkningsprofilen för barn med tidigare existerande bronkial astma kvalitativt jämförbar med den för i övrigt friska barn.

Ytterligare uppföljningsdata efter marknadsintroduktionen för vissa allvarliga biverkningar:

*Immunsystemet*

Okänd frekvens: Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

*Psykiska störningar och centrala och perifera nervsystemet*

Okänd frekvens: influensa kan associeras med olika slags neurologiska symtom och beteendesyntom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Hos patienter med influensa som har fått Tamiflu, har konvulsioner och delirium (inkluderande symtom så som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett fåtal resulterande i olycksfall eller dödliga utgångar. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland pediatrika patienter och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

*Ögon*

Okänd frekvens: Synrubbningar.

*Hjärtat*

Okänd frekvens: Hjärtarytmi.

*Magtarmkanalen*

Okänd frekvens: Gastrointestinala blödningar och hemorragisk kolit.

*Lever och gallvägar*

Sjukdomar i lever och gallvägar inkluderande hepatit och förhöjda leverenzym hos patienter med influensaliknande sjukdom. Dessa fall inkluderar fatal fulminant hepatit/leversvikt.

*Hud och subkutan vävnad*

Okänd frekvens: Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och angioneurotiskt ödem.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper:

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetspopulationen av de äldre studiedeltagarna som fick oseltamivir eller placebo jämfört med den vuxna populationen upp till 65 års ålder.

Biverkningsprofilen hos ungdomar och patienter med kronisk hjärtsjukdom och/eller sjukdomar i andningsvägarna var kvalitativt jämförbar med den hos friska ungdomar.

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Förväntade tecken på akut överdos skulle dock vara illamående, med eller utan kräkningar och yrsel. Om överdosering inträffar ska patienten avbryta behandlingen. Ingen specifik antidot är känd.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel ATC-kod: J05AH02

Oseltamivirfosfat är en pro-drug till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Den aktiva metaboliten är en selektiv hämmare av neuraminidasenzymer som finns i influensavirus. Neuraminidasenzymer är glukoproteiner som finns på virionens yta. Viral neuraminidasaktivitet är viktigt både för viralt inträde i oinfekterade celler och för frisättningen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler, och för den vidare spridningen av infektiösa virus i kroppen.

Oseltamivirkarboxylat hämmar influensa A och B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirfosfat hämmar infektion och replikation av influensavirus *in vitro*. Oseltamivir som ges oralt hämmar virusreplikation och patogenicitet av influensa A och B *in vivo* i djurmodeller vid antivirala exponeringar som liknar den som erhöles hos människa vid doseringen 75 mg två gånger dagligen.

Oseltamivirs antivirala aktivitet mot influensa A och B stöds av experimentella provokationsstudier hos friska försökspersoner.

Neuraminidasenzymets IC50-värden för oseltamivir för kliniskt isolerad influensa A låg i intervallet från 0,1 nM till 1,3 nM och var för influensa B 2,6 nM. Högre IC50-värden för influensa B, upp till en median på 8,5 nM, har observerats i publicerade studier.

#### *Viralt neuraminidas med reducerad känslighet*

Det har hittills inte funnits några tecken på uppkomst av läkemedelsresistens i samband med användning av Tamiflu i kliniska studier som utförts efter exponering (7 dagar), efter exponering inom hushållets grupper (10 dagar) eller säsong (42 dagar) prevention av influensa.

Risken för uppkomst av influensavirus med reducerad känslighet eller fullständig resistens mot oseltamivir har undersökts i Roche-sponsrade kliniska studier. Samtliga patienter som var övergående bärare av oseltamivirresistent virus, eliminerade viruset normalt och visade ingen klinisk försämring.

Patientpopulation	Patienter med resistenta mutationer (%)	
	Fenotypning*	Geno- och fenotypning*
Vuxna och ungdomar	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Barn (1-12 år)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\*Komplett genotypning genomfördes inte i alla studier.

Frekvensen av uppkomsten av resistens kan vara högre hos de yngsta åldersgrupperna, och hos immunsupprimerade patienter. Oseltamivirresistenta virus isolerade från patienter behandlade med oseltamivir och oseltamivirresistenta laboriestammar av influensavirus har funnits innehålla mutationer i N1 och N2 neuraminidaser. Resistenta mutationer verkar vara specifika virala subtyper (inklusive de funna i H5N1-varianter).

Naturligt förekommande mutationer i influensa A/H1N1-virus förenat med minskad känslighet för oseltamivir *in vitro* har upptäckts hos patienter som, baserat på rapporterad information, inte har exponerats för oseltamivir. Omfattningen av den minskade känsligheten för oseltamivir och prevalensen av sådana virus förefaller variera beroende på årstid och geografiskt område.

#### *Behandling av influensainfektion*

Oseltamivir är enbart effektivt mot sjukdomar som orsakas av influensavirus. Statistiska analyser presenteras därför enbart för patienter infekterade med influensa. I den poolade behandlingsstudiepopulationen, som inkluderade både influensa-positiva och -negativa patienter (ITT), var den primära effekten reducerad i proportion till antalet influensanegativa personer. I den totala behandlingspopulationen, var influensainfektion bekräftad hos 67 % (intervall 46 till 74 %) av de rekryterade patienterna. Av de äldre personerna var 64 % influensapositiva och av de med kronisk

hjärt- och/eller lungsjukdom var 62 % influensapositiva. I alla fas III behandlingsstudier rekryterades patienterna enbart under perioden då influensa cirkulerade i samhället.

Vuxna och ungdomar från 13 års ålder: Patienter var inkluderade om de hade rapporterats inom 36 timmar efter symtomdebut, hade feber  $\geq 37,8$  °C tillsammans med minst ett respiratoriskt symtom (hosta, symtom från näsan eller halsont) och minst ett systemiskt symtom (muskelsmärta, frossa/svettningar, sjukdomskänsla, trötthet eller huvudvärk). I en poolad analys av alla influensapositiva vuxna och ungdomar (n = 2413) som ingick i behandlingsstudierna, reducerade oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar mediandurationen av influensasjukdom med ungefär en dag från 5,2 dagar (95 % KI 4,9-5,5 dagar) i placebogruppen till 4,2 dagar (95 % KI 4,0-4,4 dagar;  $p \leq 0,0001$ ).

Andelen patienter som utvecklade specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) som behandlades med antibiotika reducerades från 12,7 % (135/1063) i placebogruppen till 8,6 % (116/1350) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0012$ ).

Behandling av influensa hos högriskpopulationer: Influensasjukdomens medianduration hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) och patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom som fick oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar reducerades inte signifikant. Den totala durationen av feber reducerades med en dag i grupperna som behandlades med oseltamivir. Hos de äldre som var influensapositiva, minskade oseltamivir signifikant incidensen av specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlad med antibiotika från 19 % (52/268) i placebogruppen till 12 % (29/250) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0156$ ).

Hos influensapositiva patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom var den kombinerade incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlade med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen och 14 % (16/118) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,5976$ ).

Behandling av influensa hos barn: I en studie med i övrigt friska barn (65 % influensapositiva) i åldern 1 till 12 år (medelålder 5,3 år) som hade feber ( $\geq 37,8$ °C) samt antingen hosta eller snuva var 67 % av de influensapositiva patienterna infekterade med influensa A och 33 % med influensa B. Oseltamivirbehandlingen inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut och reducerade tiden till symtomfrihet signifikant (definierad som samtidig återgång till normal hälsa och aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva) med 1,5 dagar (95 % KI 0,6 - 2,2 dagar;  $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo. Oseltamivir reducerade incidensen av akut otitis media från 26,5 % (53/200) i placebogruppen till 16 % (29/183) hos barnen som behandlades med oseltamivir ( $p=0,013$ ).

Den andra studien genomfördes med 334 astmatiska barn i åldern 6 till 12 år av vilka 53,6 % var influensapositiva. I den oseltamivirbehandlade gruppen reducerades inte sjukdomsdurationens mediantid signifikant. Vid dag 6 (sista behandlingsdagen) hade FEV<sub>1</sub> ökat med 10,8 % i den oseltamivir-behandlade gruppen jämfört med 4,7 % vid placebo ( $p=0,0148$ ) i denna population.

Behandling av influensa B-infektion: Sammanlagt 15 % av den influensapositiva populationen var infekterade med influensa B, proportionerna varierar mellan 1 och 33 % i individuella studier. Sjukdomens medianduration hos personer infekterade med influensa B skiljer sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna i individuella studier. Data från 504 influensa B-infekterade personer poolades från alla studier för analys. Oseltamivir reducerade tiden för lindring av alla symtom med 0,7 dagar (95 % KI 0,1-1,6 dagar;  $p=0,022$ ) och durationen av feber ( $\geq 37,8$ °C), hosta och snuva med en dag (95 % KI 0,4-1,7 dagar;  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo.

#### *Prevention av influensa*

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll, och två säsongers preventionsstudier. Den primära effektparametern för alla dessa studier var incidensen av laboratoriebekräftad influensa. Virulensen av influensaepidemier är inte förutsägbara och varierar inom en region och från säsong till säsong, vilket medför att antalet som behöver behandlas (NNT) för att förhindra ett fall av influensasjukdom varierar.

Prevention efter exponering: I en studie med personer som kommit i kontakt med ett indexfall av influensa (12,6 % vaccinerade mot influensa) inleddes administrering av oseltamivir 75 mg en gång dagligen inom två dygn efter symtomdebut hos indexfallet och varade i sju dagar. Influensa bekräftades hos 163 av 377 indexfall. Oseltamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom signifikant hos kontakterna med bekräftade influensafall från 24/200 (12 %) i placebogruppen till 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion, [95 % KI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Antalet som behöver behandlas (NNT) hos kontakterna som verkligen hade influensa var 10 (95 % KI 9-12) och 16 (95 % KI 15-19) av hela populationen (ITT) oavsett infektionsstatus hos indexfallet.

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll som omfattade vuxna, ungdomar och barn i åldern 1 till 12 år, både som indexfall och som familjekontakter. Den primära effektparametern för denna studie var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet. Oseltamivir-preventionen varade i 10 dagar. I den totala populationen sågs en reduktion i incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet från 20 % (27/136) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (10/135) i gruppen som fick prevention (62,7 % reduktion [95 % KI 26,0 - 81,2;  $p = 0,0042$ ]). I hushåll med influensainficerade indexfall sågs en reduktion av incidensen av influensa från 26 % (23/89) i gruppen som inte fick prevention till 11 % (9/84) i gruppen som fick prevention (58,5 % reduktion [95 % KI 15,6 - 79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Enligt en subgruppsanalys av barn i åldern 1 till 12 år var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa bland barn signifikant reducerad från 19 % (21/211) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (7/104) i gruppen som fick prevention (64,4 % reduktion [95 % KI 15,8 - 85,0;  $p = 0,0188$ ]). Bland barnen som inte redan utsöndrade virus före behandlingen reducerades incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa från 21 % (15/70) i gruppen som inte fick prevention till 4 % (2/47) i gruppen som fick prevention (80,1 % reduktion [95 % KI 22,0-94,9;  $p=0,0206$ ]). NNT för den totala barnpopulationen var 9 (95 % KI 7 - 24) och 8 (95 % KI 6, övre gräns kunde inte estimeras) i hela populationen (ITT) respektive i barns kontakter med inficerade indexfall (ITTII)

Prevention under en influensaepidemi i samhället: I en analys av två poolade studier utförda på ovaccinerade, i övrigt friska vuxna, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen administrerat under 6 veckor signifikant incidensen av klinisk influensasjukdom från 25/519 (4,8 %) i placebogruppen till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [95 % KI 1,6-5,7;  $p=0,0006$ ]) under en influensaepidemi i samhället. NNT i denna studie var 28 (95 % KI 24-50).

En studie med äldre boende i vårdhem där 80 % av deltagarna hade vaccinerats under studiesäsongen, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen givet under sex veckor incidensen signifikant för klinisk influensasjukdom från 12/272 (4,4 %) i placebo-gruppen till 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 1,5-6,6;  $p=0,0015$ ]). NNT i denna studie var 25 (95 % KI 23-62).

Specifika studier av riskreduktionen för komplikationer har inte utförts.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Oseltamivir absorberas snabbt från mag-tarm kanalen efter oral administrering av oseltamivirfosfat (prodrug) och blir i stor utsträckning omvandlat av esteraser i framför allt levern till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Minst 75 % av en oral dos når den systemiska cirkulationen som aktiv metabolit. Exponeringen av prodrug är mindre än 5 % jämfört med den aktiva metaboliten. Plasma koncentrationerna av både prodrug och aktiv metabolit är proportionella till dosen och påverkas inte av samtidigt födointag.

### *Distribution*

Medelvärde av distributionsvolymen vid steady state av oseltamivirkarboxylat är ungefär 23 liter för människa, en volym som motsvarar den extracellulära kroppsvätskan. Eftersom neuroaminidas är aktivt extracellulärt, distribueras oseltamivirkarboxylat till alla ställen för influensavirusspridningen.

Bindningen av oseltamivirkarboxylat till humant plasmaprotein är försumbar (cirka 3 %).

#### *Metabolism*

Oseltamivir omvandlas i stor utsträckning till oseltamivirkarboxylat av esteraser lokaliserade främst i levern. *In-vitro* studier visar att varken oseltamivir eller den aktiva metaboliten är ett substrat för, eller en hämmare av, de huvudsakliga isoformerna av cytokrom P450. Inga fas 2-konjugat av någon förening har identifierats *in vivo*.

#### *Elimination*

Absorberat oseltamivir elimineras främst (> 90 %) genom omvandling till oseltamivirkarboxylat. Den metaboliseras inte vidare och elimineras i urinen. Maximala plasmakoncentrationer av oseltamivirkarboxylat minskar med en halveringstid på 6 till 10 timmar för de flesta behandlade. Den aktiva metaboliten elimineras fullständigt via renal utsöndring. Renalt clearance (18,8 l/tim) överstiger glomerulär filtrationshastighet (7,5 l/tim) vilket antyder att utöver glomerulär filtration sker även en tubulär sekretion. Mindre än 20 % av en radioaktivt märkt dos elimineras i faeces.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat två gånger dagligen, i fem dagar, till patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning visade att exponeringen för den aktiva metaboliten är omvänt proportionell till njurfunktion. För dosering se avsnitt 4.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

*In vitro* studier visar att exponeringen för oseltamivir inte förväntas öka signifikant, och inte heller förväntas exponeringen för den aktiva metaboliten att minska signifikant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady state var 25 till 35 % högre hos äldre (65 till 78 år) jämfört med vuxna yngre än 65 år som gavs jämförbara doser av oseltamivir. Halveringstiderna som observerades hos de äldre var jämförbara med de som sågs hos unga vuxna. Baserat på läkemedelsexponeringen och tolerabiliteten krävs ingen dosjustering för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/min). (Se avsnitt 4.2).

#### *Barn*

Farmakokinetiken av oseltamivir har utvärderats i farmakokinetiska enkeldosstudier hos barn i åldern 1 till 16 år. Farmakokinetiken vid upprepad dosering har studerats hos ett litet antal barn som ingått i kliniska effektstudier. Yngre barn eliminerade både prodrug och dess aktiva metabolit snabbare än vuxna, vilket resulterade i en lägre exponering för en given mg/kg dos. Doser på 2 mg/kg ger en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls för vuxna som ges en enkeldos av 75 mg (ungefär 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik för barn över 12 års ålder är jämförbar med den hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Resultat från konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare visade en trend mot en dosberoende ökning av incidensen av vissa tumörer som är typiska för gnagarstammarna som användes. Vid beaktade av marginalen för exponeringen i relation till den förväntade exponeringen vid användning hos människa, förändrar inte dessa fynd nytta/risk – värderingen för Tamiflu vid de godkända indikationerna.

Teratogenicitetsstudier har utförts på råttor och kanin vid doser upp till 1500 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutvecklingen observerades. En fertilitetsstudie på råttor med doser upp till 1500 mg/kg/dag visade inga effekter på något av könen. I pre- och post-natala rättstudier noterades en förlängd förlösning vid dosen 1500 mg/kg/dag. Säkerhetsmarginalen mellan exponeringen hos människa och den högsta dosen utan effekt (500 mg/kg/dag) hos råttor är 480-faldig

för oseltamivir och 44-faldig för den aktiva metaboliten. Exponering av fostren i råttor och kanin var cirka 15 till 20 % jämfört med moderns.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor, men extrapoleringar från djurdata ger värden på 0,01 mg/ml och 0,3 mg/dag för respektive förening.

En potentiell risk för hudsensibilisering med oseltamivir sågs i ett maximeringstest hos marsvin. Cirka 50 % av djuren som behandlades med ren aktiv substans uppvisade erytem efter provokation av de inducerade djuren. Reversibel irritation av kaninögon observerades.

I en tvåveckorsstudie i ej avvänjda råttungar orsakade en enkeldos på 1000 mg/kg oseltamivirfosfat givet till 7 dagar gamla ungar dödsfall associerat med ovanligt hög exponering av prodrug. Däremot då 2000 mg/kg gavs till 14 dagar gamla ej avvänjda råttungar inträffade inga dödsfall eller andra signifikanta effekter. Inga biverkningar sågs vid dosering 500 mg/kg/dag administrerat från dag 7 till dag 21 *post partum*. Vid en undersökande singeldosstudie av denna observation hos 7, 14 och 24 dagar gamla råttor, resulterade en dos med 1 000 mg/kg i exponering av prodrug i hjärnan som tydde på 1500-, 650- och 2-faldigt högre exponering jämfört med exponeringen i hjärnan hos vuxna (42 dagar gamla) råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll:*

Pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse)

Talk

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylfumarat.

#### *Kapselhölje:*

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### *Tryckfärg:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD och C blå 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En förpackning innehåller 10 kapslar i en triplex blisterförpackning (PVC/PE/PVDC, försluten med aluminiumfolie).

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20 juni 2002

Datum för senaste förnyat godkännande: 20 juni 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamiflu 45 mg hårda kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 45 mg oseltamivir. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar

Den hårda kapseln består av en grå ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en grå ogenomskinlig överdel präglad med "45 mg". Tryckfärgen är blå.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Behandling av influensa*

Hos patienter från ett års ålder som uppvisar typiska influensasymtom då influensavirus cirkulerar i samhället. Effekt har visats då behandlingen inletts inom två dagar efter symtomen först uppträtt. Denna indikation baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A (se avsnitt 5.1).

#### *Prevention av influensa*

- Prevention efter exponering hos individer från ett års ålder efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensavirus cirkulerar i samhället.
- Den lämpliga användningen av Tamiflu för prevention av influensa ska bestämmas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som kräver skydd. I exceptionella situationer (t ex i fall då de cirkulerande virusstammarna inte överensstämmer med vaccinets virusstammar, eller vid en pandemi) kan säsongsprevention övervägas hos individer från ett års ålder.

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på grundval av officiella rekommendationer. Beslut angående användandet av antivirala medel för behandling och profylax bör tas med hänsyn till vad som är känt om de cirkulerande influensavirusens karaktär och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tamiflu kapslar och Tamiflu suspension är bioekvivalenta beredningsformer. 75 mg kan administreras antingen som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel plus en 45 mg kapsel eller
- genom att administrera en 30 mg dos plus en 45 mg dos av suspensionen.

Vuxna, ungdomar eller barn (> 40 kg), som har svårt att svälja kapslar, kan använda Tamiflu suspension.

Tamiflu rekommenderas inte till barn under ett års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.3).

### *Behandling av influensa*

Behandlingen ska starta så snart som möjligt inom de första två dygnen efter debut av influensasymtomen.

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade orala dosen är 75 mg oseltamivir två gånger dagligen i 5 dagar.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga.

Följande viktsjusterade doseringsanvisningar rekommenderas:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 5 dagar</b>
≤15 kg	30 mg två gånger dagligen
>15 kg till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
>23 kg till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
>40 kg	75 mg två gånger dagligen

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan behandlas med vuxendoseringen 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

### *Prevention av influensa*

#### Prevention efter exponering

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade dosen för prevention av influensa efter nära kontakt med en infekterad person 75 mg oseltamivir en gång dagligen i 10 dagar. Preventionen ska påbörjas så snart som möjligt inom två dagar efter exponering.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga.

Den rekommenderade preventionsdosen av Tamiflu efter exponering är:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 10 dagar</b>
≤ 15 kg	30 mg en gång dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg en gång dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg en gång dagligen
> 40 kg	75 mg en gång dagligen

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan få prevention med en 75 mg kapsel en gång dagligen i 10 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

#### Prevention under en influensaepidemi i samhället

Den rekommenderade doseringen vid prevention av influensa som cirkulerar i samhället är 75 mg oseltamivir en gång dagligen i upp till 6 veckor.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs varken vid behandling eller prevention hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Behandling av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i tabellen nedan.



<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg två gånger dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen, eller 30 mg suspension två gånger dagligen, eller 30 mg kapslar två gånger dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

Prevention av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion som visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid prevention</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg varannan dag, eller 30 mg suspension en gång dagligen, eller 30 mg kapslar en gång dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion.

#### *Barn*

Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Oseltamivir är effektivt enbart mot sjukdom orsakad av influensavirus. Det finns inget som tyder på att oseltamivir är aktivt mot sjukdom orsakad av något annat än influensavirus.

Säkerhet och effekt av oseltamivir för behandling och prevention av influensa hos barn yngre än ett år har inte studerats (se avsnitt 5.3).

Ingen information finns tillgänglig angående säkerhet och effekt av oseltamivir för patienter med något medicinskt tillstånd så allvarligt eller instabilt att det är överhängande risk för inläggning på sjukhus.

Säkerhet och effekt vid behandling eller prevention av influensa med oseltamivir hos immunosupprimerade patienter har inte studerats.

Effekten av oseltamivir vid behandling av personer med kronisk hjärtsjukdom och/eller lungsjukdom har inte visats. Ingen skillnad sågs i komplikationsincidensen mellan behandlings- och placebogrupporna i denna population (se avsnitt 5.1).

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination. Användning av Tamiflu ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få årliga influensavaccinationer. Skyddet mot influensa varar enbart så länge som Tamiflu administreras. Tamiflu ska användas för behandling och prevention av influensa enbart då pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensavirus cirkulerar i samhället.

### *Gravt nedsatt njurfunktion*

Dosjustering rekommenderas vid både behandling och prevention hos vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Oseltamivirs farmakokinetiska egenskaper, såsom låg proteinbindning och metabolism oberoende av CYP450 och glukuronidas-systemen (se avsnitt 5.2) tyder på att kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner via dessa mekanismer är osannolika.

Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av probenecid hos patienter med normal njurfunktion. Samtidig administrering av probenecid, en potent hämmare av anjonisk tubulär sekretion, resulterar i en cirka tvåfaldig ökning i exponering för den aktiva metaboliten av oseltamivir. Oseltamivir uppvisar ingen farmakokinetisk interaktion med amoxicillin som elimineras via samma väg, vilket tyder på att oseltamivirs interaktion med anjonisk tubulär sekretion är svag.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner innefattande kompetitiv hämning av renal tubulär sekretion är osannolika på grund av den kända säkerhetsmarginalen för de flesta av dessa substanser, eliminationskaraktäristika för den aktiva metaboliten (glomerulär filtration och anjonisk tubulär sekretion) samt utsöndringskapaciteten för dessa vägar. Däremot ska försiktighet iakttas då oseltamivir förskrivs till patienter som tar preparat som utsöndras samma väg och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t ex klorpropamid, metotrexat, fenylbutason).

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan oseltamivir eller den aktiva metaboliten har observerats vid samtidig administrering av oseltamivir och paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin eller antacida (magnesium- och aluminiumhydroxid samt kalciumkarbonat).

## **4.6 Graviditet och amning**

Det saknas relevant dokumentation från användning av oseltamivir hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/ foster eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Oseltamivir ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölken. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor. Oseltamivir ska därför enbart användas under amning om den potentiella nyttan för den ammande modern överväger den potentiella risken för det ammade barnet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Tamiflus säkerhetsprofil baseras på data från över 2107 vuxna och 1032 barn som behandlats för influensa, samt på data från över 2914 vuxna och 99 barn som fått Tamiflu profylaktiskt mot influensa i kliniska prövningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna var kräkningar och illamående i behandlingsstudierna och illamående och huvudvärk i preventionsstudierna. Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades vid ett enskilt tillfälle antingen under den första eller andra behandlingsdagen och gick över spontant inom 1-2 dagar. Bland barn var kräkning den vanligast rapporterade biverkan.

Biverkningarna som redovisas i nedanstående tabeller är indelade i följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar har delats in i lämplig kategori i tabellerna enligt den poolade analysen från kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

*Behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar:*

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen) i prövningar där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar eller genom uppföljning efter marknadsintroduktionen**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Prevention	
	Oseltamivir 75 mg två gångar dagligen (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg en gång dagligen (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Bronkit	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkit	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Övre luftvägsinfektioner	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiska störningar</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Huvudvärk	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vanliga:</i>				
Sömlöshet	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Mindre vanliga:</i>				
Konvulsion <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Hosta	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorré	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Illamående <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Vanliga:</i>				
Kräkningar <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Buksmärta	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Dermatit <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Hudutslag <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Allmänna symtom</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Yrsel	2 %	3 %	2 %	2 %
Trötthet	1 %	1 %	8 %	8 %
Smärta	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Detta är händelser identifierade under uppföljningen efter marknadsintroduktionen. De rapporterades även i de poolade kliniska studierna med incidensen som presenteras i tabellen ovan.

<sup>b</sup> Personer som enbart var illamående; exkluderar personer som kände illamående samtidigt med kräkning.

<sup>c</sup> Skillnaden mellan placebo- och oseltamivirgrupperna var statistiskt signifikant.

Behandling och prevention av influensa hos barn:

Tabellen nedan visar de mest frekvent rapporterade biverkningarna från kliniska studier utförda på barn.

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen i behandlingsstudierna och  $\geq 10\%$  i oseltamivirgruppen i preventionsstudien) hos barn**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Behandling	Prevention <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Pneumoni	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuit	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkit	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Lymfadenopati	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Astma (inklusive försämring)	4 %	4 %	0 %	1 %
Näsblödning	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Kräkningar	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Vanliga:</i>				
Illamående	3 %	4 %	6 %	4 %
Buksmärta	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Ögon</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Konjunktivit	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Öronsjukdomar <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Sjukdomar i trumhinnan	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Dermatit	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Preventionsstudien innehöll ingen placeboarm, dvs. studien var okontrollerad.

<sup>b</sup> Dos per enhet = viktbaserad dosering (se avsnitt 4.2).

<sup>c</sup> Patienterna upplevde öronvärk och öronsmärta.

I allmänhet var biverkningsprofilen för barn med tidigare existerande bronkial astma kvalitativt jämförbar med den för i övrigt friska barn.

Ytterligare uppföljningsdata efter marknadsintroduktionen för vissa allvarliga biverkningar:

*Immunsystemet*

Okänd frekvens: Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

*Psykiska störningar och centrala och perifera nervsystemet*

Okänd frekvens: influensa kan associeras med olika slags neurologiska symtom och beteendesyntom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Hos patienter med influensa som har fått Tamiflu, har konvulsioner och delirium (inkluderande symtom så som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett fåtal resulterande i olycksfall eller dödliga utgångar. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland pediatrika patienter och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

*Ögon*

Okänd frekvens: Synrubbningar.

*Hjärtat*

Okänd frekvens: Hjärtarytmi.

*Magtarmkanalen*

Okänd frekvens: Gastrointestinala blödningar och hemorragisk kolit.

*Lever och gallvägar*

Sjukdomar i lever och gallvägar inkluderande hepatit och förhöjda leverenzym hos patienter med influensaliknande sjukdom. Dessa fall inkluderar fatal fulminant hepatit/leversvikt.

*Hud och subkutan vävnad*

Okänd frekvens: Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och angioneurotiskt ödem.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper:

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetspopulationen av de äldre studiedeltagarna som fick oseltamivir eller placebo jämfört med den vuxna populationen upp till 65 års ålder.

Biverkningsprofilen hos ungdomar och patienter med kronisk hjärtsjukdom och/eller sjukdomar i andningsvägarna var kvalitativt jämförbar med den hos friska ungdomar.

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Förväntade tecken på akut överdos skulle dock vara illamående, med eller utan kräkningar och yrsel. Om överdosering inträffar ska patienten avbryta behandlingen. Ingen specifik antidot är känd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel ATC-kod: J05AH02

Oseltamivirfosfat är en pro-drug till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Den aktiva metaboliten är en selektiv hämmare av neuraminidaszymer som finns i influensavirus. Neuraminidaszymer är glukoproteiner som finns på virionens yta. Viral neuraminidasaktivitet är viktigt både för viralt inträde i oinfekterade celler och för frisättningen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler, och för den vidare spridningen av infektiösa virus i kroppen.

Oseltamivirkarboxylat hämmar influensa A och B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirfosfat hämmar infektion och replikation av influensavirus *in vitro*. Oseltamivir som ges oralt hämmar virusreplikation och patogenicitet av influensa A och B *in vivo* i djurmodeller vid antivirala exponeringar som liknar den som erhöles hos människa vid doseringen 75 mg två gånger dagligen.

Oseltamivirs antivirala aktivitet mot influensa A och B stöds av experimentella provokationsstudier hos friska försökspersoner.

Neuraminidasenzymets IC50-värden för oseltamivir för kliniskt isolerad influensa A låg i intervallet från 0,1 nM till 1,3 nM och var för influensa B 2,6 nM. Högre IC50-värden för influensa B, upp till en median på 8,5 nM, har observerats i publicerade studier.

#### *Viralt neuraminidas med reducerad känslighet*

Det har hittills inte funnits några tecken på uppkomst av läkemedelsresistens i samband med användning av Tamiflu i kliniska studier som utförts efter exponering (7 dagar), efter exponering inom hushållets grupper (10 dagar) eller säsong (42 dagar) prevention av influensa.

Risken för uppkomst av influensavirus med reducerad känslighet eller fullständig resistens mot oseltamivir har undersökts i Roche-sponsrade kliniska studier. Samtliga patienter som var övergående bärare av oseltamivirresistent virus, eliminerade viruset normalt och visade ingen klinisk försämring.

Patientpopulation	Patienter med resistenta mutationer (%)	
	Fenotypning*	Geno- och fenotypning*
Vuxna och ungdomar	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Barn (1-12 år)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\*Komplett genotypning genomfördes inte i alla studier.

Frekvensen av uppkomsten av resistens kan vara högre hos de yngsta åldersgrupperna, och hos immunsupprimerade patienter. Oseltamivirresistenta virus isolerade från patienter behandlade med oseltamivir och oseltamivirresistenta laboriestammar av influensavirus har funnits innehålla mutationer i N1 och N2 neuraminidaser. Resistenta mutationer verkar vara specifika virala subtyper (inklusive de funna i H5N1-varianter).

Naturligt förekommande mutationer i influensa A/H1N1-virus förenat med minskad känslighet för oseltamivir *in vitro* har upptäckts hos patienter som, baserat på rapporterad information, inte har exponerats för oseltamivir. Omfattningen av den minskade känsligheten för oseltamivir och prevalensen av sådana virus förefaller variera beroende på årstid och geografiskt område.

#### *Behandling av influensainfektion*

Oseltamivir är enbart effektivt mot sjukdomar som orsakas av influensavirus. Statistiska analyser presenteras därför enbart för patienter infekterade med influensa. I den poolade behandlingsstudiepopulationen, som inkluderade både influensa-positiva och -negativa patienter (ITT), var den primära effekten reducerad i proportion till antalet influensanegativa personer. I den totala behandlingspopulationen, var influensainfektion bekräftad hos 67 % (intervall 46 till 74 %) av de rekryterade patienterna. Av de äldre personerna var 64 % influensapositiva och av de med kronisk

hjärt- och/eller lungsjukdom var 62 % influensapositiva. I alla fas III behandlingsstudier rekryterades patienterna enbart under perioden då influensa cirkulerade i samhället.

Vuxna och ungdomar från 13 års ålder: Patienter var inkluderade om de hade rapporterats inom 36 timmar efter symtomdebut, hade feber  $\geq 37,8$  °C tillsammans med minst ett respiratoriskt symtom (hosta, symtom från näsan eller halsont) och minst ett systemiskt symtom (muskelsmärta, frossa/svettningar, sjukdomskänsla, trötthet eller huvudvärk). I en poolad analys av alla influensapositiva vuxna och ungdomar (n = 2413) som ingick i behandlingsstudierna, reducerade oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar mediandurationen av influensasjukdom med ungefär en dag från 5,2 dagar (95 % KI 4,9-5,5 dagar) i placebogruppen till 4,2 dagar (95 % KI 4,0-4,4 dagar;  $p \leq 0,0001$ ).

Andelen patienter som utvecklade specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) som behandlades med antibiotika reducerades från 12,7 % (135/1063) i placebogruppen till 8,6 % (116/1350) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0012$ ).

Behandling av influensa hos högriskpopulationer: Influensasjukdomens medianduration hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) och patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom som fick oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar reducerades inte signifikant. Den totala durationen av feber reducerades med en dag i grupperna som behandlades med oseltamivir. Hos de äldre som var influensapositiva, minskade oseltamivir signifikant incidensen av specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlad med antibiotika från 19 % (52/268) i placebogruppen till 12 % (29/250) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0156$ ).

Hos influensapositiva patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom var den kombinerade incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlade med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen och 14 % (16/118) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,5976$ ).

Behandling av influensa hos barn: I en studie med i övrigt friska barn (65 % influensapositiva) i åldern 1 till 12 år (medelålder 5,3 år) som hade feber ( $\geq 37,8$ °C) samt antingen hosta eller snuva var 67 % av de influensapositiva patienterna infekterade med influensa A och 33 % med influensa B. Oseltamivirbehandlingen inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut och reducerade tiden till symtomfrihet signifikant (definierad som samtidig återgång till normal hälsa och aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva) med 1,5 dagar (95 % KI 0,6 - 2,2 dagar;  $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo. Oseltamivir reducerade incidensen av akut otitis media från 26,5 % (53/200) i placebogruppen till 16 % (29/183) hos barnen som behandlades med oseltamivir ( $p=0,013$ ).

Den andra studien genomfördes med 334 astmatiska barn i åldern 6 till 12 år av vilka 53,6 % var influensapositiva. I den oseltamivirbehandlade gruppen reducerades inte sjukdomsdurationens mediantid signifikant. Vid dag 6 (sista behandlingsdagen) hade FEV<sub>1</sub> ökat med 10,8 % i den oseltamivir-behandlade gruppen jämfört med 4,7 % vid placebo ( $p=0,0148$ ) i denna population.

Behandling av influensa B-infektion: Sammanlagt 15 % av den influensapositiva populationen var infekterade med influensa B, proportionerna varierar mellan 1 och 33 % i individuella studier. Sjukdomens medianduration hos personer infekterade med influensa B skiljer sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna i individuella studier. Data från 504 influensa B-infekterade personer poolades från alla studier för analys. Oseltamivir reducerade tiden för lindring av alla symtom med 0,7 dagar (95 % KI 0,1-1,6 dagar;  $p=0,022$ ) och durationen av feber ( $\geq 37,8$ °C), hosta och snuva med en dag (95 % KI 0,4-1,7 dagar;  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo.

#### *Prevention av influensa*

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll, och två säsongers preventionsstudier. Den primära effektparametern för alla dessa studier var incidensen av laboratoriebekräftad influensa. Virulensen av influensaepidemier är inte förutsägbara och varierar inom en region och från säsong till säsong, vilket medför att antalet som behöver behandlas (NNT) för att förhindra ett fall av influensasjukdom varierar.

Prevention efter exponering: I en studie med personer som kommit i kontakt med ett indexfall av influensa (12,6 % vaccinerade mot influensa) inleddes administrering av oseltamivir 75 mg en gång dagligen inom två dygn efter symtomdebut hos indexfallet och varade i sju dagar. Influensa bekräftades hos 163 av 377 indexfall. Oseltamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom signifikant hos kontakterna med bekräftade influensafall från 24/200 (12 %) i placebogruppen till 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion, [95 % KI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Antalet som behöver behandlas (NNT) hos kontakterna som verkligen hade influensa var 10 (95 % KI 9-12) och 16 (95 % KI 15-19) av hela populationen (ITT) oavsett infektionsstatus hos indexfallet.

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll som omfattade vuxna, ungdomar och barn i åldern 1 till 12 år, både som indexfall och som familjekontakter. Den primära effektparametern för denna studie var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet. Oseltamivir-preventionen varade i 10 dagar. I den totala populationen sågs en reduktion i incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet från 20 % (27/136) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (10/135) i gruppen som fick prevention (62,7 % reduktion [95 % KI 26,0 - 81,2;  $p = 0,0042$ ]). I hushåll med influensainfekterade indexfall sågs en reduktion av incidensen av influensa från 26 % (23/89) i gruppen som inte fick prevention till 11 % (9/84) i gruppen som fick prevention (58,5 % reduktion [95 % KI 15,6 - 79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Enligt en subgruppsanalys av barn i åldern 1 till 12 år var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa bland barn signifikant reducerad från 19 % (21/211) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (7/104) i gruppen som fick prevention (64,4 % reduktion [95 % KI 15,8 - 85,0;  $p = 0,0188$ ]). Bland barnen som inte redan utsöndrade virus före behandlingen reducerades incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa från 21 % (15/70) i gruppen som inte fick prevention till 4 % (2/47) i gruppen som fick prevention (80,1 % reduktion [95 % KI 22,0-94,9;  $p=0,0206$ ]). NNT för den totala barnpopulationen var 9 (95 % KI 7 - 24) och 8 (95 % KI 6, övre gräns kunde inte estimeras) i hela populationen (ITT) respektive i barns kontakter med infekterade indexfall (ITTII)

Prevention under en influensaepidemi i samhället: I en analys av två poolade studier utförda på ovaccinerade, i övrigt friska vuxna, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen administrerat under 6 veckor signifikant incidensen av klinisk influensasjukdom från 25/519 (4,8 %) i placebogruppen till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [95 % KI 1,6-5,7;  $p=0,0006$ ]) under en influensaepidemi i samhället. NNT i denna studie var 28 (95 % KI 24-50).

En studie med äldre boende i vårdhem där 80 % av deltagarna hade vaccinerats under studiesäsongen, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen givet under sex veckor incidensen signifikant för klinisk influensasjukdom från 12/272 (4,4 %) i placebo-gruppen till 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 1,5-6,6;  $p=0,0015$ ]). NNT i denna studie var 25 (95 % KI 23-62).

Specifika studier av riskreduktionen för komplikationer har inte utförts.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Oseltamivir absorberas snabbt från mag-tarm kanalen efter oral administrering av oseltamivirfosfat (prodrug) och blir i stor utsträckning omvandlat av esteraser i framför allt levern till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Minst 75 % av en oral dos når den systemiska cirkulationen som aktiv metabolit. Exponeringen av prodrug är mindre än 5 % jämfört med den aktiva metaboliten. Plasma koncentrationerna av både prodrug och aktiv metabolit är proportionella till dosen och påverkas inte av samtidigt födointag.

### *Distribution*

Medelvärde av distributionsvolymen vid steady state av oseltamivirkarboxylat är ungefär 23 liter för människa, en volym som motsvarar den extracellulära kroppsvätskan. Eftersom neuroaminidas är aktivt extracellulärt, distribueras oseltamivirkarboxylat till alla ställen för influensavirus spridningen.



Bindningen av oseltamivirkarboxylat till humant plasmaprotein är försumbar (cirka 3 %).

#### *Metabolism*

Oseltamivir omvandlas i stor utsträckning till oseltamivirkarboxylat av esteraser lokaliserade främst i levern. *In-vitro* studier visar att varken oseltamivir eller den aktiva metaboliten är ett substrat för, eller en hämmare av, de huvudsakliga isoformerna av cytokrom P450. Inga fas 2-konjugat av någon förening har identifierats *in vivo*.

#### *Elimination*

Absorberat oseltamivir elimineras främst (> 90 %) genom omvandling till oseltamivirkarboxylat. Den metaboliseras inte vidare och elimineras i urinen. Maximala plasmakoncentrationer av oseltamivirkarboxylat minskar med en halveringstid på 6 till 10 timmar för de flesta behandlade. Den aktiva metaboliten elimineras fullständigt via renal utsöndring. Renalt clearance (18,8 l/tim) överstiger glomerulär filtrationshastighet (7,5 l/tim) vilket antyder att utöver glomerulär filtration sker även en tubulär sekretion. Mindre än 20 % av en radioaktivt märkt dos elimineras i faeces.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat två gånger dagligen, i fem dagar, till patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning visade att exponeringen för den aktiva metaboliten är omvänt proportionell till njurfunktion. För dosering se avsnitt 4.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

*In vitro* studier visar att exponeringen för oseltamivir inte förväntas öka signifikant, och inte heller förväntas exponeringen för den aktiva metaboliten att minska signifikant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady state var 25 till 35 % högre hos äldre (65 till 78 år) jämfört med vuxna yngre än 65 år som gavs jämförbara doser av oseltamivir. Halveringstiderna som observerades hos de äldre var jämförbara med de som sågs hos unga vuxna. Baserat på läkemedelsexponeringen och tolerabiliteten krävs ingen dosjustering för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/min). (Se avsnitt 4.2).

#### *Barn*

Farmakokinetiken av oseltamivir har utvärderats i farmakokinetiska enkeldosstudier hos barn i åldern 1 till 16 år. Farmakokinetiken vid upprepad dosering har studerats hos ett litet antal barn som ingått i kliniska effektstudier. Yngre barn eliminerade både prodrug och dess aktiva metabolit snabbare än vuxna, vilket resulterade i en lägre exponering för en given mg/kg dos. Doser på 2 mg/kg ger en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls för vuxna som ges en enkeldos av 75 mg (ungefär 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik för barn över 12 års ålder är jämförbar med den hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Resultat från konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare visade en trend mot en dosberoende ökning av incidensen av vissa tumörer som är typiska för gnagarstammarna som användes. Vid beaktade av marginalen för exponeringen i relation till den förväntade exponeringen vid användning hos människa, förändrar inte dessa fynd nytta/risk – värderingen för Tamiflu vid de godkända indikationerna.

Teratogenicitetsstudier har utförts på råttor och kanin vid doser upp till 1500 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutvecklingen observerades. En fertilitetsstudie på råttor med doser upp till 1500 mg/kg/dag visade inga effekter på något av könen. I pre- och post-natala rättstudier noterades en förlängd förlossning vid dosen 1500 mg/kg/dag. Säkerhetsmarginalen mellan exponeringen hos människa och den högsta dosen utan effekt (500 mg/kg/dag) hos råttor är 480-faldig

för oseltamivir och 44-faldig för den aktiva metaboliten. Exponering av fostren i råttor och kanin var cirka 15 till 20 % jämfört med moderns.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor, men extrapoleringar från djurdata ger värden på 0,01 mg/ml och 0,3 mg/dag för respektive förening.

En potentiell risk för hudsensibilisering med oseltamivir sågs i ett maximeringstest hos marsvin. Cirka 50 % av djuren som behandlades med ren aktiv substans uppvisade erytem efter provokation av de inducerade djuren. Reversibel irritation av kaninögon observerades.

I en tvåveckorsstudie i ej avvänjda råttungar orsakade en enkeldos på 1000 mg/kg oseltamivirfosfat givet till 7 dagar gamla ungar dödsfall associerat med ovanligt hög exponering av prodrug. Däremot då 2000 mg/kg gavs till 14 dagar gamla ej avvänjda råttungar inträffade inga dödsfall eller andra signifikanta effekter. Inga biverkningar sågs vid dosering 500 mg/kg/dag administrerat från dag 7 till dag 21 *post partum*. Vid en undersökande singeldosstudie av denna observation hos 7, 14 och 24 dagar gamla råttor, resulterade en dos med 1 000 mg/kg i exponering av prodrug i hjärnan som tydde på 1500-, 650- och 2-faldigt högre exponering jämfört med exponeringen i hjärnan hos vuxna (42 dagar gamla) råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll:*

Pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse)

Talk

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylfumarat.

#### *Kapselhölje:*

Gelatin

Svart järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### *Tryckfärg:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD och C blå 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En förpackning innehåller 10 kapslar i en triplex blisterförpackning (PVC/PE/PVDC, försluten med aluminiumfolie).

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/004

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20 juni 2002

Datum för senaste förnyat godkännande: 20 juni 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamiflu 75 mg hårda kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 75 mg oseltamivir. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar

Den hårda kapseln består av en grå ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med "75 mg". Tryckfärgen är blå.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Behandling av influensa*

Hos patienter från ett års ålder som uppvisar typiska influensasymtom då influensavirus cirkulerar i samhället. Effekt har visats då behandlingen inletts inom två dagar efter symtomen först uppträtt. Denna indikation baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A (se avsnitt 5.1).

#### *Prevention av influensa*

- Prevention efter exponering hos individer från ett års ålder efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensavirus cirkulerar i samhället.
- Den lämpliga användningen av Tamiflu för prevention av influensa ska bestämmas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som kräver skydd. I exceptionella situationer (t ex i fall då de cirkulerande virusstammarna inte överensstämmer med vaccinets virusstammar, eller vid en pandemi) kan säsongsprevention övervägas hos individer från ett års ålder.

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på grundval av officiella rekommendationer. Beslut angående användandet av antivirala medel för behandling och profylax bör tas med hänsyn till vad som är känt om de cirkulerande influensavirusens karaktär och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tamiflu kapslar och Tamiflu suspension är bioekvivalenta beredningsformer. 75 mg kan administreras antingen som

- en 75 mg kapsel eller
- en 30 mg kapsel plus en 45 mg kapsel eller
- genom att administrera en 30 mg dos plus en 45 mg dos av suspensionen.

Vuxna, ungdomar eller barn (> 40 kg), som har svårt att svälja kapslar, kan använda Tamiflu suspension.

Tamiflu rekommenderas inte till barn under ett års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.3).

### *Behandling av influensa*

Behandlingen ska starta så snart som möjligt inom de första två dyggen efter debut av influensasymtomen.

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade orala dosen är 75 mg oseltamivir två gånger dagligen i 5 dagar.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar oral suspension finns tillgängliga.

För rekommenderad behandlingsdos av Tamiflu till småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder, se produktresuméerna för Tamiflu suspension och Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar.

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan behandlas med vuxendoseringsen 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension eller Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar.

### *Prevention av influensa*

#### Prevention efter exponering

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade dosen för prevention av influensa efter nära kontakt med en infekterad person 75 mg oseltamivir en gång dagligen i 10 dagar.

Preventionen ska påbörjas så snart som möjligt inom två dagar efter exponering.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga.

För rekommenderad preventionsdos efter exponering av Tamiflu till småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder, se produktresuméerna för Tamiflu suspension och Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar.

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan få prevention med en 75 mg kapsel en gång dagligen i 10 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension eller Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar.

#### Prevention under en influensaepidemi i samhället

Den rekommenderade doseringen vid prevention av influensa som cirkulerar i samhället är 75 mg oseltamivir en gång dagligen i upp till 6 veckor.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs varken vid behandling eller prevention hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Behandling av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg två gånger dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen, eller 30 mg suspension två gånger dagligen, eller 30 mg kapslar två gånger dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

*Prevention av influensa:* Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion som visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid prevention</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen
> 10 till ≤30 (ml/min)	75 mg varannan dag, eller 30 mg suspension en gång dagligen, eller 30 mg kapslar en gång dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion.

#### *Barn*

Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Oseltamivir är effektivt enbart mot sjukdom orsakad av influensavirus. Det finns inget som tyder på att oseltamivir är aktivt mot sjukdom orsakad av något annat än influensavirus.

Säkerhet och effekt av oseltamivir för behandling och prevention av influensa hos barn yngre än ett år har inte studerats (se avsnitt 5.3).

Ingen information finns tillgänglig angående säkerhet och effekt av oseltamivir för patienter med något medicinskt tillstånd så allvarligt eller instabilt att det är överhängande risk för inläggning på sjukhus.

Säkerhet och effekt vid behandling eller prevention av influensa med oseltamivir hos immunosupprimerade patienter har inte studerats.

Effekten av oseltamivir vid behandling av personer med kronisk hjärtsjukdom och/eller lungsjukdom har inte visats. Ingen skillnad sågs i komplikationsincidensen mellan behandlings- och placebogrupporna i denna population (se avsnitt 5.1).

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination. Användning av Tamiflu ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få årliga influensavaccinationer. Skyddet mot influensa varar enbart så länge som Tamiflu administreras. Tamiflu ska användas för behandling och prevention av influensa enbart då pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensavirus cirkulerar i samhället.

#### *Gravt nedsatt njurfunktion*

Dosjustering rekommenderas vid både behandling och prevention hos vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Oseltamivirs farmakokinetiska egenskaper, såsom låg proteinbindning och metabolism oberoende av CYP450 och glukuronidas-systemen (se avsnitt 5.2) tyder på att kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner via dessa mekanismer är osannolika.

Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av probenecid hos patienter med normal njurfunktion. Samtidig administrering av probenecid, en potent hämmare av anjonisk tubulär sekretion, resulterar i en cirka tvåfaldig ökning i exponering för den aktiva metaboliten av oseltamivir. Oseltamivir uppvisar ingen farmakokinetisk interaktion med amoxicillin som elimineras via samma väg, vilket tyder på att oseltamivirs interaktion med anjonisk tubulär sekretion är svag.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner innefattande kompetitiv hämning av renal tubulär sekretion är osannolika på grund av den kända säkerhetsmarginalen för de flesta av dessa substanser, eliminationskaraktäristika för den aktiva metaboliten (glomerulär filtration och anjonisk tubulär sekretion) samt utsöndringskapaciteten för dessa vägar. Däremot ska försiktighet iakttas då oseltamivir förskrivs till patienter som tar preparat som utsöndras samma väg och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t ex klorpropamid, metotrexat, fenylbutason).

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan oseltamivir eller den aktiva metaboliten har observerats vid samtidig administrering av oseltamivir och paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin eller antacida (magnesium- och aluminiumhydroxid samt kalciumkarbonat).

#### **4.6 Graviditet och amning**

Det saknas relevant dokumentation från användning av oseltamivir hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/ foster eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Oseltamivir ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölken. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor. Oseltamivir ska därför enbart användas under amning om den potentiella nyttan för den ammande modern överväger den potentiella risken för det ammade barnet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Tamiflus säkerhetsprofil baseras på data från över 2107 vuxna och 1032 barn som behandlats för influensa, samt på data från över 2914 vuxna och 99 barn som fått Tamiflu profylaktiskt mot influensa i kliniska prövningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna var kräkningar och illamående i behandlingsstudierna och illamående och huvudvärk i preventionsstudierna. Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades vid ett enskilt tillfälle antingen under den första eller andra behandlingsdagen och gick över spontant inom 1-2 dagar. Bland barn var kräkning den vanligast rapporterade biverkan.

Biverkningarna som redovisas i nedanstående tabeller är indelade i följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar har delats in i lämplig kategori i tabellerna enligt den poolade analysen från kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

*Behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar:*

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen) i prövningar där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar eller genom uppföljning efter marknadsintroduktionen**

Organsystem Frekvenskategori Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Prevention	
	Oseltamivir 75 mg två gångar dagligen (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg en gång dagligen (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Bronkit	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkit	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Övre luftvägsinfektioner	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiska störningar</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Huvudvärk	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vanliga:</i>				
Sömlöshet	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Mindre vanliga:</i>				
Konvulsion <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Hosta	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorré	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Illamående <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Vanliga:</i>				
Kräkningar <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Buksmärta	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarré	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsi	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Dermatit <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Hudutslag <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eksem <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Allmänna symtom</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Yrsel	2 %	3 %	2 %	2 %
Trötthet	1 %	1 %	8 %	8 %
Smärta	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %



<sup>a</sup> Detta är händelser identifierade under uppföljningen efter marknadsintroduktionen. De rapporterades även i de poolade kliniska studierna med incidensen som presenteras i tabellen ovan.

<sup>b</sup> Personer som enbart var illamående; exkluderar personer som kände illamående samtidigt med kräkning.

<sup>c</sup> Skillnaden mellan placebo- och oseltamivirgrupperna var statistiskt signifikant.

#### Behandling och prevention av influensa hos barn:

Tabellen nedan visar de mest frekvent rapporterade biverkningarna från kliniska studier utförda på barn.

#### **Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$ i oseltamivirgruppen i behandlingsstudierna och $\geq 10\%$ i oseltamivirgruppen i preventionsstudien) hos barn**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Behandling	Prevention <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Pneumoni	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuit	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkit	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Lymfadenopati	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Astma (inklusive försämring)	4 %	4 %	0 %	1 %
Näsblödning	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Kräkningar	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarré	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Vanliga:</i>				
Illamående	3 %	4 %	6 %	4 %
Buksmärta	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Ögon</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Konjunktivit	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Öronsjukdomar <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Sjukdomar i trumhinnan	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Dermatit	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Preventionsstudien innehöll ingen placeboarm, dvs. studien var okontrollerad.

<sup>b</sup> Dos per enhet = viktbaserad dosering (se avsnitt 4.2).

<sup>c</sup> Patienterna upplevde öronvärk och öronsmärta.

I allmänhet var biverkningsprofilen för barn med tidigare existerande bronkial astma kvalitativt jämförbar med den för i övrigt friska barn.

Ytterligare uppföljningsdata efter marknadsintroduktionen för vissa allvarliga biverkningar:

*Immunsystemet*

Okänd frekvens: Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

*Psykiska störningar och centrala och perifera nervsystemet*

Okänd frekvens: influensa kan associeras med olika slags neurologiska symtom och beteendesyntom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Hos patienter med influensa som har fått Tamiflu, har konvulsioner och delirium (inkluderande symtom så som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett fåtal resulterande i olycksfall eller dödliga utgångar. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland pediatrika patienter och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

*Ögon*

Okänd frekvens: Synrubbningar.

*Hjärtat*

Okänd frekvens: Hjärtarytmi.

*Magtarmkanalen*

Okänd frekvens: Gastrointestinala blödningar och hemorragisk kolit.

*Lever och gallvägar*

Sjukdomar i lever och gallvägar inkluderande hepatit och förhöjda leverenzym hos patienter med influensaliknande sjukdom. Dessa fall inkluderar fatal fulminant hepatit/leversvikt.

*Hud och subkutan vävnad*

Okänd frekvens: Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och angioneurotiskt ödem.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper:

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetspopulationen av de äldre studiedeltagarna som fick oseltamivir eller placebo jämfört med den vuxna populationen upp till 65 års ålder.

Biverkningsprofilen hos ungdomar och patienter med kronisk hjärtsjukdom och/eller sjukdomar i andningsvägarna var kvalitativt jämförbar med den hos friska ungdomar.

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Förväntade tecken på akut överdos skulle dock vara illamående, med eller utan kräkningar och yrsel. Om överdosering inträffar ska patienten avbryta behandlingen. Ingen specifik antidot är känd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel ATC-kod: J05AH02

Oseltamivirfosfat är en pro-drug till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Den aktiva metaboliten är en selektiv hämmare av neuraminidasenzymer som finns i influensavirus. Neuraminidasenzymer är glukoproteiner som finns på virionens yta. Viral neuraminidasaktivitet är viktigt både för viralt inträde i oinfekterade celler och för frisättningen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler, och för den vidare spridningen av infektiösa virus i kroppen.

Oseltamivirkarboxylat hämmar influensa A och B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirfosfat hämmar infektion och replikation av influensavirus *in vitro*. Oseltamivir som ges oralt hämmar virusreplikation och patogenicitet av influensa A och B *in vivo* i djurmodeller vid antivirala exponeringar som liknar den som erhöles hos människa vid doseringen 75 mg två gånger dagligen.

Oseltamivirs antivirala aktivitet mot influensa A och B stöds av experimentella provokationsstudier hos friska försökspersoner.

Neuraminidasenzymets IC50-värden för oseltamivir för kliniskt isolerad influensa A låg i intervallet från 0,1 nM till 1,3 nM och var för influensa B 2,6 nM. Högre IC50-värden för influensa B, upp till en median på 8,5 nM, har observerats i publicerade studier.

#### *Viralt neuraminidas med reducerad känslighet*

Det har hittills inte funnits några tecken på uppkomst av läkemedelsresistens i samband med användning av Tamiflu i kliniska studier som utförts efter exponering (7 dagar), efter exponering inom hushållets grupper (10 dagar) eller säsong (42 dagar) prevention av influensa.

Risken för uppkomst av influensavirus med reducerad känslighet eller fullständig resistens mot oseltamivir har undersökts i Roche-sponsrade kliniska studier. Samtliga patienter som var övergående bärare av oseltamivirresistent virus, eliminerade viruset normalt och visade ingen klinisk försämring.

Patientpopulation	Patienter med resistenta mutationer (%)	
	Fenotypning*	Geno- och fenotypning*
Vuxna och ungdomar	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Barn (1-12 år)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\*Komplett genotypning genomfördes inte i alla studier.

Frekvensen av uppkomsten av resistens kan vara högre hos de yngsta åldersgrupperna, och hos immunsupprimerade patienter. Oseltamivirresistenta virus isolerade från patienter behandlade med oseltamivir och oseltamivirresistenta laboriestammar av influensavirus har funnits innehålla mutationer i N1 och N2 neuraminidaser. Resistenta mutationer verkar vara specifika virala subtyper (inklusive de funna i H5N1-varianter).

Naturligt förekommande mutationer i influensa A/H1N1-virus förenat med minskad känslighet för oseltamivir *in vitro* har upptäckts hos patienter som, baserat på rapporterad information, inte har exponerats för oseltamivir. Omfattningen av den minskade känsligheten för oseltamivir och prevalensen av sådana virus förefaller variera beroende på årstid och geografiskt område.

#### *Behandling av influensainfektion*

Oseltamivir är enbart effektivt mot sjukdomar som orsakas av influensavirus. Statistiska analyser presenteras därför enbart för patienter infekterade med influensa. I den poolade behandlingsstudiepopulationen, som inkluderade både influensa-positiva och -negativa patienter (ITT), var den primära effekten reducerad i proportion till antalet influensanegativa personer. I den totala behandlingspopulationen, var influensainfektion bekräftad hos 67 % (intervall 46 till 74 %) av de rekryterade patienterna. Av de äldre personerna var 64 % influensapositiva och av de med kronisk

hjärt- och/eller lungsjukdom var 62 % influensapositiva. I alla fas III behandlingsstudier rekryterades patienterna enbart under perioden då influensa cirkulerade i samhället.

Vuxna och ungdomar från 13 års ålder: Patienter var inkluderade om de hade rapporterats inom 36 timmar efter symtomdebut, hade feber  $\geq 37,8$  °C tillsammans med minst ett respiratoriskt symtom (hosta, symtom från näsan eller halsont) och minst ett systemiskt symtom (muskelsmärta, frossa/svettningar, sjukdomskänsla, trötthet eller huvudvärk). I en poolad analys av alla influensapositiva vuxna och ungdomar (n = 2413) som ingick i behandlingsstudierna, reducerade oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar mediandurationen av influensasjukdom med ungefär en dag från 5,2 dagar (95 % KI 4,9-5,5 dagar) i placebogruppen till 4,2 dagar (95 % KI 4,0-4,4 dagar;  $p \leq 0,0001$ ).

Andelen patienter som utvecklade specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) som behandlades med antibiotika reducerades från 12,7 % (135/1063) i placebogruppen till 8,6 % (116/1350) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0012$ ).

Behandling av influensa hos högriskpopulationer: Influensasjukdomens medianduration hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) och patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom som fick oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar reducerades inte signifikant. Den totala durationen av feber reducerades med en dag i grupperna som behandlades med oseltamivir. Hos de äldre som var influensapositiva, minskade oseltamivir signifikant incidensen av specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlad med antibiotika från 19 % (52/268) i placebogruppen till 12 % (29/250) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,0156$ ).

Hos influensapositiva patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom var den kombinerade incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlade med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen och 14 % (16/118) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p=0,5976$ ).

Behandling av influensa hos barn: I en studie med i övrigt friska barn (65 % influensapositiva) i åldern 1 till 12 år (medelålder 5,3 år) som hade feber ( $\geq 37,8$ °C) samt antingen hosta eller snuva var 67 % av de influensapositiva patienterna infekterade med influensa A och 33 % med influensa B. Oseltamivirbehandlingen inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut och reducerade tiden till symtomfrihet signifikant (definierad som samtidig återgång till normal hälsa och aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva) med 1,5 dagar (95 % KI 0,6 - 2,2 dagar;  $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo. Oseltamivir reducerade incidensen av akut otitis media från 26,5 % (53/200) i placebogruppen till 16 % (29/183) hos barnen som behandlades med oseltamivir ( $p=0,013$ ).

Den andra studien genomfördes med 334 astmatiska barn i åldern 6 till 12 år av vilka 53,6 % var influensapositiva. I den oseltamivirbehandlade gruppen reducerades inte sjukdomsdurationens mediantid signifikant. Vid dag 6 (sista behandlingsdagen) hade FEV<sub>1</sub> ökat med 10,8 % i den oseltamivir-behandlade gruppen jämfört med 4,7 % vid placebo ( $p=0,0148$ ) i denna population.

Behandling av influensa B-infektion: Sammanlagt 15 % av den influensapositiva populationen var infekterade med influensa B, proportionerna varierar mellan 1 och 33 % i individuella studier. Sjukdomens medianduration hos personer infekterade med influensa B skiljer sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna i individuella studier. Data från 504 influensa B-infekterade personer poolades från alla studier för analys. Oseltamivir reducerade tiden för lindring av alla symtom med 0,7 dagar (95 % KI 0,1-1,6 dagar;  $p=0,022$ ) och durationen av feber ( $\geq 37,8$ °C), hosta och snuva med en dag (95 % KI 0,4-1,7 dagar;  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo.

#### *Prevention av influensa*

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll, och två säsongers preventionsstudier. Den primära effektparametern för alla dessa studier var incidensen av laboratoriebekräftad influensa. Virulensen av influensaepidemier är inte förutsägbara och varierar inom en region och från säsong till säsong, vilket medför att antalet som behöver behandlas (NNT) för att förhindra ett fall av influensasjukdom varierar.

Prevention efter exponering: I en studie med personer som kommit i kontakt med ett indexfall av influensa (12,6 % vaccinerade mot influensa) inleddes administrering av oseltamivir 75 mg en gång dagligen inom två dygn efter symtomdebut hos indexfallet och varade i sju dagar. Influensa bekräftades hos 163 av 377 indexfall. Oseltamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom signifikant hos kontakterna med bekräftade influensafall från 24/200 (12 %) i placebogruppen till 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion, [95 % KI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Antalet som behöver behandlas (NNT) hos kontakterna som verkligen hade influensa var 10 (95 % KI 9-12) och 16 (95 % KI 15-19) av hela populationen (ITT) oavsett infektionsstatus hos indexfallet.

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll som omfattade vuxna, ungdomar och barn i åldern 1 till 12 år, både som indexfall och som familjekontakter. Den primära effektparametern för denna studie var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet. Oseltamivir-preventionen varade i 10 dagar. I den totala populationen sågs en reduktion i incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet från 20 % (27/136) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (10/135) i gruppen som fick prevention (62,7 % reduktion [95 % KI 26,0 - 81,2;  $p = 0,0042$ ]). I hushåll med influensainfekterade indexfall sågs en reduktion av incidensen av influensa från 26 % (23/89) i gruppen som inte fick prevention till 11 % (9/84) i gruppen som fick prevention (58,5 % reduktion [95 % KI 15,6 - 79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Enligt en subgruppsanalys av barn i åldern 1 till 12 år var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa bland barn signifikant reducerad från 19 % (21/211) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (7/104) i gruppen som fick prevention (64,4 % reduktion [95 % KI 15,8 - 85,0;  $p = 0,0188$ ]). Bland barnen som inte redan utsöndrade virus före behandlingen reducerades incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa från 21 % (15/70) i gruppen som inte fick prevention till 4 % (2/47) i gruppen som fick prevention (80,1 % reduktion [95 % KI 22,0-94,9;  $p=0,0206$ ]). NNT för den totala barnpopulationen var 9 (95 % KI 7 - 24) och 8 (95 % KI 6, övre gräns kunde inte estimeras) i hela populationen (ITT) respektive i barns kontakter med infekterade indexfall (ITTII)

Prevention under en influensaepidemi i samhället: I en analys av två poolade studier utförda på ovaccinerade, i övrigt friska vuxna, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen administrerat under 6 veckor signifikant incidensen av klinisk influensasjukdom från 25/519 (4,8 %) i placebogruppen till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [95 % KI 1,6-5,7;  $p=0,0006$ ]) under en influensaepidemi i samhället. NNT i denna studie var 28 (95 % KI 24-50).

En studie med äldre boende i vårdhem där 80 % av deltagarna hade vaccinerats under studiesäsongen, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen givet under sex veckor incidensen signifikant för klinisk influensasjukdom från 12/272 (4,4 %) i placebo-gruppen till 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 1,5-6,6;  $p=0,0015$ ]). NNT i denna studie var 25 (95 % KI 23-62).

Specifika studier av riskreduktionen för komplikationer har inte utförts.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Oseltamivir absorberas snabbt från mag-tarm kanalen efter oral administrering av oseltamivirfosfat (prodrug) och blir i stor utsträckning omvandlat av esteraser i framför allt levern till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Minst 75 % av en oral dos når den systemiska cirkulationen som aktiv metabolit. Exponeringen av prodrug är mindre än 5 % jämfört med den aktiva metaboliten. Plasma koncentrationerna av både prodrug och aktiv metabolit är proportionella till dosen och påverkas inte av samtidigt födointag.

### *Distribution*

Medelvärde av distributionsvolymen vid steady state av oseltamivirkarboxylat är ungefär 23 liter för människa, en volym som motsvarar den extracellulära kroppsvätskan. Eftersom neuroaminidas är aktivt extracellulärt, distribueras oseltamivirkarboxylat till alla ställen för influensavirus-spridningen.

Bindningen av oseltamivirkarboxylat till humant plasmaprotein är försumbar (cirka 3 %).

#### *Metabolism*

Oseltamivir omvandlas i stor utsträckning till oseltamivirkarboxylat av esteraser lokaliserade främst i levern. *In-vitro* studier visar att varken oseltamivir eller den aktiva metaboliten är ett substrat för, eller en hämmare av, de huvudsakliga isoformerna av cytokrom P450. Inga fas 2-konjugat av någon förening har identifierats *in vivo*.

#### *Elimination*

Absorberat oseltamivir elimineras främst (> 90 %) genom omvandling till oseltamivirkarboxylat. Den metaboliseras inte vidare och elimineras i urinen. Maximala plasmakoncentrationer av oseltamivirkarboxylat minskar med en halveringstid på 6 till 10 timmar för de flesta behandlade. Den aktiva metaboliten elimineras fullständigt via renal utsöndring. Renalt clearance (18,8 l/tim) överstiger glomerulär filtrationshastighet (7,5 l/tim) vilket antyder att utöver glomerulär filtration sker även en tubulär sekretion. Mindre än 20 % av en radioaktivt märkt dos elimineras i faeces.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat två gånger dagligen, i fem dagar, till patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning visade att exponeringen för den aktiva metaboliten är omvänt proportionell till njurfunktion. För dosering se avsnitt 4.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

*In vitro* studier visar att exponeringen för oseltamivir inte förväntas öka signifikant, och inte heller förväntas exponeringen för den aktiva metaboliten att minska signifikant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady state var 25 till 35 % högre hos äldre (65 till 78 år) jämfört med vuxna yngre än 65 år som gavs jämförbara doser av oseltamivir. Halveringstiderna som observerades hos de äldre var jämförbara med de som sågs hos unga vuxna. Baserat på läkemedelsexponeringen och tolerabiliteten krävs ingen dosjustering för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/min). (Se avsnitt 4.2).

#### *Barn*

Farmakokinetiken av oseltamivir har utvärderats i farmakokinetiska enkeldosstudier hos barn i åldern 1 till 16 år. Farmakokinetiken vid upprepad dosering har studerats hos ett litet antal barn som ingått i kliniska effektstudier. Yngre barn eliminerade både prodrug och dess aktiva metabolit snabbare än vuxna, vilket resulterade i en lägre exponering för en given mg/kg dos. Doser på 2 mg/kg ger en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls för vuxna som ges en enkeldos av 75 mg (ungefär 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik för barn över 12 års ålder är jämförbar med den hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Resultat från konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare visade en trend mot en dosberoende ökning av incidensen av vissa tumörer som är typiska för gnagarstammarna som användes. Vid beaktade av marginalen för exponeringen i relation till den förväntade exponeringen vid användning hos människa, förändrar inte dessa fynd nytta/risk – värderingen för Tamiflu vid de godkända indikationerna.

Teratogenicitetsstudier har utförts på råttor och kanin vid doser upp till 1500 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutvecklingen observerades. En fertilitetsstudie på råttor med doser upp till 1500 mg/kg/dag visade inga effekter på något av könen. I pre- och post-natala rättstudier noterades en förlängd förlossning vid dosen 1500 mg/kg/dag. Säkerhetsmarginalen mellan exponeringen hos människa och den högsta dosen utan effekt (500 mg/kg/dag) hos råttor är 480-faldig

för oseltamivir och 44-faldig för den aktiva metaboliten. Exponering av fostren i råttor och kanin var cirka 15 till 20 % jämfört med moderns.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor, men extrapoleringar från djurdata ger värden på 0,01 mg/ml och 0,3 mg/dag för respektive förening.

En potentiell risk för hudsensibilisering med oseltamivir sågs i ett maximeringstest hos marsvin. Cirka 50 % av djuren som behandlades med ren aktiv substans uppvisade erytem efter provokation av de inducerade djuren. Reversibel irritation av kaninögon observerades.

I en tvåveckorsstudie i ej avvänjda råttungar orsakade en enkeldos på 1000 mg/kg oseltamivirfosfat givet till 7 dagar gamla ungar dödsfall associerat med ovanligt hög exponering av prodrug. Däremot då 2000 mg/kg gavs till 14 dagar gamla ej avvänjda råttungar inträffade inga dödsfall eller andra signifikanta effekter. Inga biverkningar sågs vid dosering 500 mg/kg/dag administrerat från dag 7 till dag 21 *post partum*. Vid en undersökande singeldosstudie av denna observation hos 7, 14 och 24 dagar gamla råttor, resulterade en dos med 1 000 mg/kg i exponering av prodrug i hjärnan som tydde på 1500-, 650- och 2-faldigt högre exponering jämfört med exponeringen i hjärnan hos vuxna (42 dagar gamla) råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll:*

Pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse)

Talk

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Natriumstearylfumarat.

#### *Kapselhölje:*

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### *Tryckfärg:*

Shellak

Titandioxid (E171)

FD och C blå 2 (indigokarmin, E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En förpackning innehåller 10 kapslar i en triplex blisterförpackning (PVC/PE/PVDC, försluten med aluminiumfolie).

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20 juni 2002

Datum för senaste förnyat godkännande: 20 juni 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamiflu 12 mg/ml pulver till oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram pulver för oral suspension innehåller oseltamivirfosfat som motsvarar 30 mg oseltamivir. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 12 mg oseltamivir. En flaska färdigberedd suspension (75 ml) innehåller 900 mg aktiv substans (oseltamivir).

En flaska med 30 g Tamiflu pulver till oral suspension innehåller 25,713 g sorbitol. En dos med 45 mg oseltamivir administrerat två gånger dagligen ger 2,6 g sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension

Pulvret är ett granulat eller "klumpgranulat" med en vit till ljusgul färg .

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Behandling av influensa*

Hos patienter från ett års ålder som uppvisar typiska influensasymtom då influensavirus cirkulerar i samhället.

Effekt har visats då behandlingen inletts inom två dagar efter symtomen först uppträtt. Denna indikation baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A (se avsnitt 5.1).

#### *Prevention av influensa*

- Prevention efter exponering hos individer från ett års ålder efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensavirus cirkulerar i samhället.
- Den lämpliga användningen av Tamiflu för prevention av influensa ska bestämmas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som kräver skydd. I exceptionella situationer (t ex i fall då de cirkulerande virusstammarna inte överensstämmer med vaccinets virusstammar, eller vid en pandemi) kan säsongspredvention övervägas hos individer från ett års ålder.

#### Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på grundval av officiella rekommendationer. Beslut angående användandet av antivirala medel för behandling och profylax bör tas med hänsyn till vad som är känt om de cirkulerande influensavirusens karaktär och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tamiflu kapslar och Tamiflu suspension är bioekvivalenta beredningsformer. 75 mg kan administreras antingen som

- en 75 mg kapsel eller

- en 30 mg kapsel plus en 45 mg kapsel eller
- genom att administrera en 30 mg dos plus en 45 mg dos av suspensionen.

Vuxna, ungdomar eller barn (> 40 kg), som kan svälja kapslar, kan använda Tamiflu kapslar. Tamiflu rekommenderas inte till barn under ett års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.3).

#### *Behandling av influensa*

Behandlingen ska starta så snart som möjligt inom de första två dyggen efter debut av influensasytomen.

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade orala dosen är 75 mg oseltamivir två gånger dagligen i 5 dagar.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Den rekommenderade dosen av Tamiflu oral suspension visas i nedanstående tabell. Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar finns tillgängliga som ett alternativ till den rekommenderade doseringen av Tamiflu suspension.

Följande viktsjusterade doseringsanvisningar rekommenderas:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 5 dagar</b>
≤15 kg	30 mg två gånger dagligen
>15 kg till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
>23 kg till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
>40 kg	75 mg två gånger dagligen

För dosering medföljer en oral spruta i förpackningen med markeringar för 30 mg, 45 mg och 60 mg. För att få korrekt dosering ska enbart medföljande orala spruta användas.

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan behandlas med vuxendoseringen 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

#### *Prevention av influensa*

##### *Prevention efter exponering*

För ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Den rekommenderade dosen för prevention av influensa efter nära kontakt med en infekterad person 75 mg oseltamivir en gång dagligen i 10 dagar. Preventionen ska påbörjas så snart som möjligt inom två dagar efter exponering.

För småbarn från 1 års ålder och för barn från 2 till 12 års ålder: Tamiflu 30 mg och 45 mg kapslar finns tillgängliga som ett alternativ till den rekommenderade doseringen av Tamiflu suspension.

Den rekommenderade preventionsdosen av Tamiflu efter exponering är :

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos i 10 dagar</b>
≤ 15 kg	30 mg en gång dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg en gång dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg en gång dagligen
> 40 kg	75 mg en gång dagligen

För dosering medföljer en oral spruta i förpackningen med markeringar för 30 mg, 45 mg och 60 mg. För att få korrekt dosering ska enbart medföljande orala spruta användas.

Det rekommenderas att Tamiflu pulver till oral suspension bereds av en farmaceut innan det dispenserar till patienten (se avsnitt 6.6).

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan få prevention med vuxendoseringen 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar som ett alternativ till den rekommenderade dosen av Tamiflu suspension.

#### Prevention under en influensaepidemi i samhället

Den rekommenderade doseringen vid prevention av influensa som cirkulerar i samhället är 75 mg oseltamivir en gång dagligen i upp till 6 veckor.

Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs varken vid behandling eller prevention hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga studier har utförts med barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Behandling av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid behandling</b>
> 30 (ml/min)	75 mg två gånger dagligen
> 10 till ≤ 30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen, eller 30 mg suspension två gånger dagligen, eller 30 mg kapslar två gånger dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

Prevention av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna med gravt nedsatt njurfunktion som visas i tabellen nedan.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid prevention</b>
> 30 (ml/min)	75 mg en gång dagligen
> 10 till ≤ 30 (ml/min)	75 mg varannan dag, eller 30 mg suspension en gång dagligen, eller 30 mg kapslar en gång dagligen
≤ 10 (ml/min)	rekommenderas ej
dialyspatienter	rekommenderas ej

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter förutom vid tecken på nedsatt njurfunktion.

#### *Barn*

Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Oseltamivir är effektivt enbart mot sjukdom orsakad av influensavirus. Det finns inget som tyder på att oseltamivir är aktivt mot sjukdom orsakad av något annat än influensavirus.

Säkerhet och effekt av oseltamivir för behandling och prevention av influensa hos barn yngre än ett år har inte studerats (se avsnitt 5.3).

Ingen information finns tillgänglig angående säkerhet och effekt av oseltamivir för patienter med något medicinskt tillstånd så allvarligt eller instabilt att det är överhängande risk för inläggning på sjukhus.

Säkerhet och effekt vid behandling eller prevention av influensa hos immunosupprimerade patienter med oseltamivir har inte studerats.

Effekten av oseltamivir vid behandling av personer med kronisk hjärtsjukdom och/eller lungsjukdom har inte visats. Ingen skillnad sågs i komplikationsincidensen mellan behandlings- och placebogrupporna i denna population (se avsnitt 5.1).

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination. Användning av Tamiflu ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få årliga influensavaccinationer. Skyddet mot influensa varar enbart så länge som Tamiflu administreras. Tamiflu ska användas för behandling och prevention av influensa enbart då pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensavirus cirkulerar i samhället.

#### *Gravt nedsatt njurfunktion*

Dosjustering rekommenderas vid både behandling och prevention hos vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från barn med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Oseltamivirs farmakokinetiska egenskaper, såsom låg proteinbindning och metabolism oberoende av CYP450 och glukuronidas-systemen (se avsnitt 5.2) tyder på att kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner via dessa mekanismer är osannolika.

Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av probenecid hos patienter med normal njurfunktion. Samtidig administrering av probenecid, en potent hämmare av anjonisk tubulär sekretion, resulterar i en cirka tvåfaldig ökning i exponering för den aktiva metaboliten av oseltamivir. Oseltamivir uppvisar ingen farmakokinetisk interaktion med amoxicillin som elimineras via samma väg, vilket tyder på att oseltamivirs interaktion med anjonisk tubulär sekretion är svag.

Kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner innefattande kompetitiv hämning av renal tubulär sekretion är osannolika på grund av den kända säkerhetsmarginalen för de flesta av dessa substanser, eliminationskaraktäristika för den aktiva metaboliten (glomerulär filtration och anjonisk tubulär sekretion) samt utsöndringskapaciteten för dessa vägar. Däremot ska försiktighet iakttas då oseltamivir förskrivs till patienter som tar preparat som utsöndras samma väg och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t ex klorpropamid, metotrexat, fenylbutason).

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan oseltamivir eller den aktiva metaboliten har observerats vid samtidig administrering av oseltamivir och paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin eller antacida (magnesium- och aluminiumhydroxid samt kalciumkarbonat).

## **4.6 Graviditet och amning**

Det saknas relevant dokumentation från användning av oseltamivir hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/ foster eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Oseltamivir ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölken. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor. Oseltamivir ska därför enbart användas under amning om den potentiella nyttan för den ammande modern överväger den potentiella risken för det ammade barnet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tamiflu har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Tamiflus säkerhetsprofil baseras på data från över 2107 vuxna och 1032 barn som behandlats för influensa, samt på data från över 2914 vuxna och 99 barn som fått Tamiflu profylaktiskt mot influensa i kliniska prövningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna var kräkningar och illamående i behandlingsstudierna och illamående och huvudvärk i preventionsstudierna. Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades vid ett enskilt tillfälle antingen under den första eller andra behandlingsdagen och gick över spontant inom 1-2 dagar. Bland barn var kräkning den vanligast rapporterade biverkan.

Biverkningarna som redovisas i nedanstående tabeller är indelade i följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar har delats in i lämplig kategori i tabellerna enligt den poolade analysen från kliniska prövningar. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

##### Behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar:

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen) i prövningar där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar eller genom uppföljning efter marknadsintroduktionen**

Organsystem <i>Frekvenskategori</i> Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Prevention	
	Oseltamivir 75 mg två gångar dagligen (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg en gång dagligen (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Bronkit	4 %	5 %	1 %	1 %
Akut bronkit	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Övre luftvägsinfektioner	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psykiska störningar</b>				
<i>Mindre vanliga:</i>				
Hallucinationer <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
<i>Mycket vanliga:</i>				
Huvudvärk	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Vanliga:</i>				
Sömlöshet	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Mindre vanliga:</i>				
Konvulsion <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga:</i>				
Hosta	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorré	< 1 %	0 %	2 %	1 %

Organsystem Frekvenskategori Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Prevention	
	Oseltamivir 75 mg två gångar dagligen (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg en gång dagligen (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Magtarmkanalen</b> <i>Mycket vanliga:</i> Illamående <sup>b, c</sup> <i>Vanliga:</i> Kräkningar <sup>c</sup> Buksmärta Diarré Dyspepsi	11 %	7 %	8 %	4 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b> <i>Mindre vanliga:</i> Dermatit <sup>a</sup> Hudutslag <sup>a</sup> Urtikaria <sup>a</sup> Eksem <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
<b>Allmänna symtom</b> <i>Vanliga:</i> Yrsel Trötthet Smärta	2 %	3 %	2 %	2 %
	1 %	1 %	8 %	8 %
	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Detta är händelser identifierade under uppföljningen efter marknadsintroduktionen. De rapporterades även i de poolade kliniska studierna med incidensen som presenteras i tabellen ovan.

<sup>b</sup> Personer som enbart var illamående; exkluderar personer som kände illamående samtidigt med kräkning.

<sup>c</sup> Skillnaden mellan placebo- och oseltamivirgrupperna var statistiskt signifikant.

#### Behandling och prevention av influensa hos barn:

Tabellen nedan visar de mest frekvent rapporterade biverkningarna från kliniska studier utförda på barn.

**Vanligaste biverkningarna ( $\geq 1\%$  i oseltamivirgruppen i behandlingsstudierna och  $\geq 10\%$  i oseltamivirgruppen i preventionsstudien) hos barn**

Organsystem Frekvenskategori Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Behandling	Prevention <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg två gångar dagligen (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektioner och infestationer</b> <i>Vanliga:</i> Pneumoni Sinuit Bronkit Otitis media	2 %	3 %	0 %	0 %
	2 %	3 %	0 %	0 %
	2 %	2 %	2 %	0 %
	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Blodet och lymfsystemet</b> <i>Vanliga:</i> Lymfadenopati	1 %	2 %	< 1 %	0 %

Organsystem Frekvenskategori Biverkning	Andel patienter i procent som upplevde biverkan			
	Behandling		Behandling	Prevention <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg två gångar dagligen (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 till 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga: Asthma (inklusive försämring) Näsblödning	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Kräkningar Diarré Vanliga: Illamående Buksmärta	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Ögon</b> Vanliga: Konjunktivit	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Öronsjukdomar <sup>c</sup> Sjukdomar i trumhinnan	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Vanliga: Dermatit	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Preventionsstudien innehöll ingen placeboarm, dvs. studien var okontrollerad.

<sup>b</sup> Dos per enhet = viktbaserad dosering (se avsnitt 4.2).

<sup>c</sup> Patienterna upplevde öronvärk och öronsmärta.

I allmänhet var biverkningsprofilen för barn med tidigare existerande bronkial astma kvalitativt jämförbar med den för i övrigt friska barn.

#### Ytterligare uppföljningsdata efter marknadsintroduktionen för vissa allvarliga biverkningar:

##### *Immunsystemet*

Okänd frekvens: Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

##### *Psykiska störningar och centrala och perifera nervsystemet*

Okänd frekvens: influensa kan associeras med olika slags neurologiska symtom och beteendesyntom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Hos patienter med influensa som har fått Tamiflu, har konvulsioner och delirium (inkluderande symtom så som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett fåtal resulterande i olycksfall eller dödliga utgångar. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland pediatrika patienter och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

### *Ögon*

Okänd frekvens: Synrubbningar.

### *Hjärtat*

Okänd frekvens: Hjärtarytmi.

### *Magtarmkanalen*

Okänd frekvens: Gastrointestinala blödningar och hemorragisk kolit.

### *Lever och gallvägar*

Sjukdomar i lever och gallvägar inkluderande hepatit och förhöjda leverenzymmer hos patienter med influensaliknande sjukdom. Dessa fall inkluderar fatal fulminant hepatit/leversvikt.

### *Hud och subkutan vävnad*

Okänd frekvens: Allvarliga hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och angioneurotiskt ödem.

### Ytterligare information om särskilda patientgrupper:

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetspopulationen av de äldre studiedeltagarna som fick oseltamivir eller placebo jämfört med den vuxna populationen upp till 65 års ålder.

Biverkningsprofilen hos ungdomar och patienter med kronisk hjärtsjukdom och/eller sjukdomar i andningsvägarna var kvalitativt jämförbar med den hos friska ungdomar.

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats. Förväntade tecken på akut överdos skulle dock vara illamående, med eller utan kräkningar och yrsel. Om överdosering inträffar ska patienten avbryta behandlingen. Ingen specifik antidot är känd.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel ATC-kod: J05AH02

Oseltamivirfosfat är en pro-drug till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Den aktiva metaboliten är en selektiv hämmare av neuraminidaszymer som finns i influensavirus. Neuraminidaszymer är glukoproteiner som finns på virionens yta. Viral neuraminidasaktivitet är viktigt både för viralt inträde i oinfekterade celler och för frisättningen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler och för den vidare spridningen av infektiösa virus i kroppen.

Oseltamivirkarboxylat hämmar influensa A och B neuraminidaser *in vitro*. Oseltamivirfosfat hämmar infektion och replikation av influensavirus *in vitro*. Oseltamivir som ges oralt hämmar virusreplikation och patogenicitet av influensa A och B *in vivo* i djurmodeller vid antivirala exponeringar som liknar den som erhöles hos människa vid doseringen 75 mg två gånger dagligen.

Oseltamivirs antivirala aktivitet mot influensa A och B stöds av experimentella provokationsstudier hos friska försökspersoner.

Neuraminidasenzymets IC<sub>50</sub>-värden för oseltamivir för kliniskt isolerad influensa A låg i intervallet från 0,1 nM till 1,3 nM och var för influensa B 2,6 nM. Högre IC<sub>50</sub>-värden för influensa B, upp till en median på 8,5 nM, har observerats i publicerade studier.



### *Viralt neuraminidas med reducerad känslighet*

Det har hittills inte funnits några tecken på uppkomst av läkemedelsresistens i samband med användning av Tamiflu i kliniska studier som utförts efter exponering (7 dagar), efter exponering inom hushållets grupper (10 dagar) eller säsong (42 dagar) prevention av influensa.

Risken för uppkomst av influensavirus med reducerad känslighet eller fullständig resistens mot oseltamivir har undersökts i Roche-sponsrade kliniska studier. Samtliga patienter som var övergående bärare av oseltamivirresistent virus, eliminerade viruset normalt och visade ingen klinisk försämring.

Patientpopulation	Patienter med resistenta mutationer (%)	
	Fenotypning*	Geno- och fenotypning*
Vuxna och ungdomar	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Barn (1-12 år)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\*Komplett genotypning genomfördes inte i alla studier.

Frekvensen av uppkomsten av resistens kan vara högre hos de yngsta åldersgrupperna, och hos immunsupprimerade patienter. Oseltamivirresistenta virus isolerade från patienter behandlade med oseltamivir och oseltamivirresistenta laboratoriestammar av influensavirus har funnits innehålla mutationer i N1 och N2 neuroaminidaser. Resistenta mutationer verkar vara specifika virala subtyper (inklusive de funna i H5N1-varianter).

Naturligt förekommande mutationer i influensa A/H1N1-virus förenat med minskad känslighet för oseltamivir *in vitro* har upptäckts hos patienter som, baserat på rapporterad information, inte har exponerats för oseltamivir. Omfattningen av den minskade känsligheten för oseltamivir och prevalensen av sådana virus förefaller variera beroende på årstid och geografiskt område.

### *Behandling av influensainfektion*

Oseltamivir är enbart effektivt mot sjukdomar som orsakas av influensavirus. Statistiska analyser presenteras därför enbart för patienter infekterade med influensa. I den poolade behandlingsstudiepopulationen, som inkluderade både influensa-positiva och -negativa patienter (ITT), var den primära effekten reducerad i proportion till antalet influensanegativa personer. I den totala behandlingspopulationen, var influensainfektion bekräftad hos 67 % (intervall 46 till 74 %) av de rekryterade patienterna. Av de äldre personerna var 64 % influensapositiva och av de med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom var 62 % influensapositiva. I alla fas III behandlingsstudier rekryterades patienterna enbart under perioden då influensa cirkulerade i samhället.

Vuxna och ungdomar från 13 års ålder: Patienterna var inkluderade om de hade rapporterats inom 36 timmar efter symtomdebut, hade feber  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  tillsammans med minst ett respiratoriskt symtom (hosta, symtom från näsan eller halsont) och minst ett systemiskt symtom (muskelsmärta, frossa/svettningar, sjukdomskänsla, trötthet eller huvudvärk). I en poolad analys av alla influensapositiva vuxna och ungdomar ( $n = 2413$ ) som ingick i behandlingsstudierna, reducerade oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar mediandurationen av influensasjukdom med ungefär en dag från 5,2 dagar (95 % KI 4,9-5,5 dagar) i placebogruppen till 4,2 dagar (95 % KI 4,0-4,4 dagar;  $p \leq 0,0001$ ).

Andelen patienter som utvecklade specificerade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) som behandlades med antibiotika reducerades från 12,7 % (135/1063) i placebogruppen till 8,6 % (116/1350) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p = 0,0012$ ).

Behandling av influensa hos högriskpopulationer: Influensasjukdomens medianduration hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) och patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom som fick oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar reducerades inte signifikant. Den totala durationen av feber reducerades med en dag i grupperna som behandlades med oseltamivir. Hos de äldre som var influensapositiva, minskade oseltamivir signifikant incidensen av specificerade komplikationer i nedre luftvägarna, (främst bronkit) behandlad med antibiotika från 19 % (52/268) i placebogruppen till 12 % (29/250) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p = 0,0156$ ).

Hos influensapositiva patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom var den kombinerade incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlade med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen och 14 % (16/118) i den oseltamivirbehandlade populationen ( $p = 0,5976$ ).

*Behandling av influensa hos barn:* I en studie med i övrigt friska barn (65 % influensapositiva) i åldern 1 till 12 år (medelålder 5,3 år) som hade feber ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) samt antingen hosta eller snuva var 67 % av de influensapositiva patienterna infekterade med influensa A och 33 % med influensa B. Oseltamivirbehandlingen inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut och reducerade tiden till symptomfrihet signifikant (definierad som samtidig återgång till normal hälsa och aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva) med 1,5 dagar (95 % KI 0,6 - 2,2 dagar;  $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo. Oseltamivir reducerade incidensen av akut otitis media från 26,5 % (53/200) i placebogruppen till 16 % (29/183) hos barnen som behandlades med oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

Den andra studien genomfördes med 334 astmatiska barn av vilka 53,6 % var influensapositiva i åldern 6 till 12 år. I den oseltamivirbehandlade gruppen reducerades inte sjukdomsdurationens mediantid signifikant. Vid dag 6 (sista behandlingsdagen) hade FEV<sub>1</sub> ökat med 10,8 % i den oseltamivirbehandlade gruppen jämfört med 4,7 % vid placebo ( $p = 0,0148$ ) i denna population.

*Behandling av influensa B-infektion:* Sammanlagt 15 % av den influensapositiva populationen var infekterade med influensa B, proportionerna varierar mellan 1 och 33 % i individuella studier. Sjukdomens mediantid hos personer infekterade med influensa B skiljer sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna i individuella studier. Data från 504 influensa B-infekterade personer poolades från alla studier för analys. Oseltamivir reducerade tiden för lindring av alla symtom med 0,7 dagar (95 % KI 0,1-1,6 dagar;  $p = 0,022$ ) och durationen av feber ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hosta och snuva med en dag (95 % KI 0,4-1,7 dagar;  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo.

#### *Prevention av influensa*

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll, och två säsongers preventionsstudier. Den primära effektparametern för alla dessa studier var incidensen av laboratoriebekräftad influensa. Virulensen av influensaepidemier är inte förutsägbara och varierar inom en region och från säsong till säsong, vilket medför att antalet som behöver behandlas (NNT) för att förhindra ett fall av influensasjukdom varierar.

*Prevention efter exponering:* I en studie med personer som kommit i kontakt med ett indexfall av influensa (12,6 % vaccinerade mot influensa) inleddes administrering av oseltamivir 75 mg en gång dagligen inom två dygn efter symtomdebut hos indexfallet och varade i sju dagar. Influensa bekräftades hos 163 av 377 indexfall. Oseltamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom signifikant hos kontakterna med bekräftade influensafall från 24/200 (12 %) i placebogruppen till 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion, [95 % KI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Antalet som behöver behandlas (NNT) hos kontakterna som verkligen hade influensa var 10 (95 % KI 9-12) och 16 (95 % KI 15-19) av hela populationen (ITT) oavsett infektionsstatus hos indexfallet.

Oseltamivirs förmåga att förhindra naturligt förekommande influensasjukdom har visats i en preventionsstudie efter exponering i hushåll som omfattade vuxna, ungdomar och barn i åldern 1 till 12 år, både som indexfall och som familjekontakter. Den primära effektparametern för denna studie var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet. Oseltamivir-preventionen varade i 10 dagar. I den totala populationen sågs en reduktion i incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa i hushållet från 20 % (27/136) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (10/135) i gruppen som fick prevention (62,7 % reduktion [95 % KI 26,0 - 81,2;  $p = 0,0042$ ]). I hushåll med influensainfekterade indexfall sågs en reduktion av incidensen av influensa från 26 % (23/89) i gruppen som inte fick prevention till 11 % (9/84) i gruppen som fick prevention (58,5 % reduktion, [95 % KI 15,6 - 79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Enligt en subgruppsanalys av barn i åldern 1 till 12 år var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa bland barn signifikant reducerad från 19 % (21/211) i gruppen som inte fick prevention till 7 % (7/104) i gruppen som fick prevention (64,4 % reduktion [95 % KI 15,8 - 85,0  $p = 0,0188$ ]). Bland barnen som inte redan utsöndrade virus före behandlingen reducerades incidensen av

laboratoriebekräftad klinisk influensa från 21 % (15/70) i gruppen som inte fick prevention till 4 % (2/47) i gruppen som fick prevention (80,1 % reduktion [95 % KI 22,0-94,9 p=0,0206]). NNT för den totala barnpopulationen var 9 (95 % KI 7 - 24) och 8 (95 % KI 6, övre gräns kunde inte estimeras) i hela populationen (ITT) respektive i barns kontakter med infekterade indexfall (ITII).

*Prevention under en influensaepidemi i samhället:* I en analys av två poolade studier utförda på ovaccinerade, i övrigt friska vuxna, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen administrerat under 6 veckor signifikant incidensen av klinisk influensasjukdom från 25/519 (4,8 %) i placebogruppen till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduktion [95 % KI 1,6 - 5,7; p=0,0006]) under en influensaepidemi i samhället. NNT i denna studie var 28 (95 % KI 24-50). En studie med äldre boende i ett vårdhem där 80 % av deltagarna hade vaccinerats under studiesäsongen, reducerade oseltamivir 75 mg en gång dagligen givet under sex veckor incidensen signifikant för klinisk influensasjukdom från 12/272 (4,4 %) i placebogruppen till 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduktion [95 % KI 1,5-6,6; p = 0,0015]). NNT i denna studie var 25 (95 % KI 23-62).

Specifika studier av riskreduktionen för komplikationer har inte utförts.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Oseltamivir absorberas snabbt från mag-tarm kanalen efter oral administrering av oseltamivirfosfat (prodrug) och blir i stor utsträckning omvandlat av esteraser i framför allt levern till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat). Minst 75 % av en oral dos når den systemiska cirkulationen som aktiv metabolit. Exponeringen av prodrug är mindre än 5 % jämfört med den aktiva metaboliten. Plasma koncentrationerna av både prodrug och aktiv metabolit är proportionella till dosen och påverkas inte av samtidigt födointag.

### *Distribution*

Medelvärde av distributionsvolymen vid steady state av oseltamivirkarboxylat är ungefär 23 liter för människa, en volym som motsvarar den extracellulära kroppsvätskan. Eftersom neuroaminidas är aktivt extracellulärt, distribueras oseltamivirkarboxylat till alla ställen för influensavirus-spridningen. Bindningen av oseltamivirkarboxylat till humant plasmaprotein är försumbar (cirka 3 %).

### *Metabolism*

Oseltamivir omvandlas i stor utsträckning till oseltamivirkarboxylat av esteraser lokaliserade främst i levern. *In-vitro* studier visar att varken oseltamivir eller den aktiva metaboliten är ett substrat för, eller en hämmare av, de huvudsakliga isoformerna av cytokrom P450. Inga fas 2-konjugat av någon förening har identifierats *in vivo*.

### *Elimination*

Absorberat oseltamivir elimineras främst (> 90 %) genom omvandling till oseltamivirkarboxylat. Den metaboliseras inte vidare och elimineras i urinen. Maximala plasmakoncentrationer av oseltamivirkarboxylat minskar med en halveringstid på 6 till 10 timmar för de flesta behandlade. Den aktiva metaboliten elimineras fullständigt via renal utsöndring. Renalt clearance (18,8 l/tim) överstiger glomerulär filtrationshastighet (7,5 l/tim) vilket antyder att utöver glomerulär filtration sker även en tubulär sekretion. Mindre än 20 % av en radioaktivt märkt dos elimineras i faeces.

### *Nedsatt njurfunktion*

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat två gånger dagligen, i fem dagar, till patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning visade att exponeringen för den aktiva metaboliten är omvänt proportionell till njurfunktion. För dosering se avsnitt 4.2 .

### *Nedsatt leverfunktion*

*In vitro* studier visar att exponeringen för oseltamivir inte förväntas öka signifikant, och inte heller förväntas exponeringen för den aktiva metaboliten att minska signifikant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### Äldre

Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady state var 25 till 35 % högre hos äldre (65 till 78 år) jämfört med vuxna yngre än 65 år som gavs jämförbara doser av Tamiflu. Halveringstiderna som observerades hos de äldre var jämförbara med de som sågs hos unga vuxna. Baserat på läkemedelsexponeringen och tolerabiliteten krävs ingen dosjustering för äldre patienter, förutom vid tecken på gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/min). (Se avsnitt 4.2).

### Barn

Farmakokinetiken av oseltamivir har utvärderats i farmakokinetiska enkeldos-studier hos barn i åldern 1 till 16 år. Farmakokinetiken vid upprepad dosering har studerats hos ett litet antal barn som ingått i kliniska effektstudier. Yngre barn eliminerade både prodrug och dess aktiva metabolit snabbare än vuxna, vilket resulterade i en lägre exponering för en given mg/kg dos. Doser på 2 mg/kg ger en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls för vuxna som ges en enkeldos av 75 mg (ungefär 1 mg/kg). Oseltamivirs farmakokinetik för barn över 12 års ålder är jämförbar med den hos vuxna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Resultat från konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare visade en trend mot en dosberoende ökning av incidensen av vissa tumörer som är typiska för gnagarstammarna som användes. Vid beaktade av marginalen för exponeringen i relation till den förväntade exponeringen vid användning hos människa, förändrar inte dessa fynd nytta/risk värderingen för Tamiflu vid de godkända indikationerna.

Teratogenicitets-studier har utförts på råttor och kanin vid doser upp till 1500 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutvecklingen observerades. En fertilitetsstudie på råttor med doser upp till 1500 mg/kg/dag visade inga effekter på något av könen. I pre- och post-natala råttstudier noterades en förlängd förlossning vid dosen 1500 mg/kg/dag. Säkerhetsmarginalen mellan exponeringen hos människa och den högsta dosen utan effekt (500 mg/kg/dag) hos råttor är 440-faldig för oseltamivir och 40-faldig för den aktiva metaboliten. Exponering av fostren i råttor och kanin var cirka 15 till 20 % jämfört med moderns.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Det är inte känt om oseltamivir eller dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människor, men extrapoleringar från djurdata ger värden på 0,01 mg/ml och 0,3 mg/dag för respektive förening.

En potentiell risk för hudsensibilisering med oseltamivir sågs i ett maximeringstest hos marsvin. Cirka 50 % av djuren som behandlades med ren aktiv substans uppvisade erytem efter provokation av de inducerade djuren. Reversibel irritation av kaninögon observerades.

I en tvåveckorsstudie i ej avvänjda råttor orsakade en enkeldos på 1000 mg/kg oseltamivirfosfat givet till 7 dagar gamla ungar dödsfall associerat med ovanligt hög exponering av prodrug. Däremot då 2000 mg/kg gavs till 14 dagar gamla ej avvänjda råttor inträffade inga dödsfall eller andra signifikanta effekter. Inga biverkningar sågs vid dosering 500 mg/kg/dag administrerat från dag 7 till dag 21 *post partum*. Vid en undersökande singeldosstudie av denna observation hos 7, 14 och 24 dagar gamla råttor, resulterade en dos med 1 000 mg/kg i exponering av prodrug i hjärnan som tydde på 1500-, 650- och 2-faldigt högre exponering jämfört med exponeringen i hjärnan hos vuxna (42 dagar gamla) råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Pulver för oral suspension:*

Sorbitol (E420)

Natriumdivätecitrat (E331[a])

Xantangummi (E415)

Natriumbensoat (E211)

Sackarinnatrium (E954)

Titandioxid (E171)

Tutti frutti-smakämne (inklusive maltodextriner [majs], propylenglykol, arabiskt gummi E414 och naturidentiska smakämnen [består främst av banan-, ananas- och persikosmak]).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år för pulver till oral suspension.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Pulver: Förvaras vid högst 30°C.

Efter beredning kan suspensionen antingen förvaras i rumstemperatur (högst 25°C) i 10 dagar eller i kylskåp (2°C-8°C) i 17 dagar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong innehållande en 100 ml barnstensfärgad glasflaska (med barnsäkert plastskruvlock) med pulver för oral suspension, en plastadapter, en plastspruta för oral administrering och ett plasmätglas. Efter beredning med 52 ml vatten räcker den orala suspensionen till totalt 10 doser på 75 mg oseltamivir.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Det rekommenderas att Tamiflu oral suspension bör beredas av en farmaceut innan det ges till patienten.

#### **Beredning av oral suspension**

1. Knacka försiktigt på flaskan flera gånger för att lossa pulvret.
2. Mät upp 52 ml vatten genom att fylla mätglaset till angiven nivå (mätglaset ingår i förpackningen).
3. Tillsätt dessa 52 ml vatten till flaskan, sätt på korken och skaka den stängda flaskan ordentligt i 15 sekunder.
4. Ta av korken och tryck in flaskadaptorn i flaskans hals.
5. Stäng flaskan ordentligt med locket (ovanpå flaskadaptorn). Detta säkerställer att flaskadaptorn passar i rätt position i flaskan.

Tamiflu pulver för oral suspension ser ut som en ogenomskinlig vit till ljusgul suspension efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20 juni 2002  
Datum för senaste förnyat godkännande: 20 juni 2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM  
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta att skicka in PSUR:ar (datastängning 21 september) en gång per år om inte CHMP specificerar något annat.

Enligt CHMP:s riktlinjer för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterad riskhanteringsplan sändas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetssammanställning.

I tillägg till detta ska en uppdaterad riskhanteringsplan sändas in

- När ny information erhålls som kan påverka nuvarande säkerhetsspecifikation, riskhanteringsplan eller riskminimeringsaktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts
- Vid begäran av EMEA



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Ytterkartong**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 30 mg hårda kapslar  
Oseltamivir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 30 mg oseltamivir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tamiflu 30 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 30 mg  
kapslar  
Oseltamivir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Ytterkartong**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 45 mg hårda kapslar  
Oseltamivir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 45 mg oseltamivir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tamiflu 45 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 45 mg kapslar  
Oseltamivir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Ytterkartong**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 75 mg hårda kapslar  
Oseltamivir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller oseltamivirfosfat motsvarande 75 mg oseltamivir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tamiflu 75 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tamiflu 75 mg  
kapslar  
Oseltamivir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration Ltd.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tamiflu 12 mg/ml  
pulver till oral suspension  
Oseltamivir

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 flaska med 30 g pulver för oral suspension innehåller 900 mg oseltamivir. Slutlig volym i flaskan efter beredning med 52 ml vatten är 75 ml. Varje ml suspension innehåller 12 mg oseltamivir.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sorbitol och natriumbensoat.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 flaska  
Innehåller även 1 flaskadapter i plast, 1 plastmätglas (52 ml) och en oral plastspruta

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral administrering efter beredning  
Skaka flaskan ordentligt före användning  
Läs bipacksedeln före användning och även för beredningsinstruktion

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Pulver: Förvaras vid högst 30°C  
Efter beredning kan suspensionen antingen förvaras i rumstemperatur (högst 25°C) i 10 dagar eller i kylskåp (2°C-8°C) i 17 dagar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/222/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tamiflu

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett på flaskan**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tamiflu 12 mg/ml  
pulver till oral suspension  
Oseltamivir

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För oral administrering efter beredning  
Skaka flaskan ordentligt före användning  
Läs bipacksedeln före användning och även för beredningsinstruktion

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även sorbitol och natriumbensoat

**7. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**8. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Pulver: Förvaras vid högst 30°C  
Efter beredning kan suspensionen antingen förvaras i rumstemperatur (högst 25°C) i 10 dagar eller i kylskåp (2°C-8°C) i 17 dagar.

**9. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

## **B. BIPACKSEDEL**



## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Tamiflu 30 mg hårda kapslar och 45 mg hårda kapslar Oseltamivir

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Tamiflu är och vad det används för
2. Innan du tar Tamiflu
3. Hur du tar Tamiflu
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tamiflu ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD TAMIFLU ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

- Tamiflu har förskrivits till dig för behandling av eller förbyggande mot influensa.
- Tamiflu tillhör en grupp läkemedel som kallas "neuraminidashämmare". Dessa läkemedel hindrar influensaviruset från att spridas i kroppen och hjälper på så sätt till att lindra eller förhindra symtomen som uppkommer av influensavirusinfektionen.
- Influensa är en infektion som förorsakas av influensavirus. Tecken (symtom) på influensa innefattar plötslig feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hosta, snuva, huvudvärk, muskelsmärta, och ofta extrem trötthet. Dessa symptom kan också orsakas av andra infektioner än influensa. En riktig influensainfektion uppträder enbart under de årliga epidemierna vid tidpunkter då influensavirus sprids i samhället. Vid andra perioder än under influensaepidemier är dessa symptom huvudsakligen orsakade av andra typer av infektioner och sjukdomar.

#### 2. INNAN DU TAR TAMIFLU

##### Ta inte Tamiflu

- om du är allergisk (överkänslig) mot oseltamivir eller mot något av övriga innehållsämnen i Tamiflu.

##### Var särskilt försiktig med Tamiflu

Innan du tar Tamiflu bör du informera din läkare om du

- är allergisk mot andra läkemedel
- har problem med njurarna

##### Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tamiflu kan tas tillsammans med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyra (Aspirin). Tamiflu förväntas inte förändra effekten av andra läkemedel.

### **Påverkar Tamiflu en influensavaccination?**

**Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.** Tamiflu påverkar inte effekten av influensavaccin. Även om du redan har vaccinerats mot influensa kan Tamiflu förskrivas av din läkare.

### **Intag av Tamiflu med mat och dryck**

Svälj Tamiflu med vatten. Du kan ta Tamiflu med eller utan mat, även om du rekommenderas att ta Tamiflu tillsammans med mat för att minska risken för illamående eller kräkningar.

### **Graviditet och amning**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

De möjliga effekterna av Tamiflu på fostret är inte kända. Du måste informera din läkare om du är gravid, om du tror du är gravid eller om du försöker bli gravid, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

Effekterna på det diande barnet är inte kända. Du måste informera din läkare om du ammar, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. HUR DU TAR TAMIFLU**

Ta alltid Tamiflu enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta Tamiflu så snart du fått receptet eftersom detta hjälper till att minska spridningen av influensavirus i kroppen.

Svälj Tamiflu kapslar hela med vatten. Krossa eller tugga inte Tamiflu kapslar.

Vanlig dos är:

### **Behandling**

Ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: 30 mg och 45 mg kapslar kan användas av vuxna och ungdomar som ett alternativ till 75 mg kapslar. För behandling av influensa tar du en 30 mg och en 45 mg kapsel så snart du fått receptet och därefter en 30 mg och en 45 mg kapsel två gånger dagligen (vanligen är det praktiskt att ta en 30 mg och en 45 mg kapsel på morgonen och en 30 mg och en 45 mg kapsel på kvällen i fem dagar). Det är viktigt att fullfölja hela behandlingens kurs på 5 dagar, även om du börjar må bättre tidigare.

Småbarn från 1 års ålder och barn i åldern 2 till 12 år: Suspensionen kan användas i stället för kapslarna.

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan ta en dos med 75 mg Tamiflu kapslar två gånger dagligen i 5 dagar.

Du måste ge ditt barn det antalet kapslar som läkaren förskrivit.

Den vanliga dosen för behandling av influensa hos barn beror på barnets kroppsvikt, se tabell nedan:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos under 5 dagars behandling</b>
Mindre än eller lika med 15 kg	30 mg två gånger dagligen
Mer än 15 kg upp till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
Mer än 23 kg upp till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
Mer än 40 kg	75 mg två gånger dagligen (75 mg erhålls av en 30 mg dos plus en 45 mg dos)

### ***I förebyggande syfte***

Tamiflu kan också användas för att förhindra influensa efter att ha utsatts för smittorisk från en infekterad person, såsom en familjemedlem.

Ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: 30 mg och 45 mg kapslar kan användas av vuxna och ungdomar som ett alternativ till 75 mg kapslar.

Tamiflu tas en gång om dagen i 10 dagar. Det är bäst att ta denna dos på morgonen till frukost.

Småbarn från 1 års ålder och barn i åldern 2 till 12 år: Tamiflu suspension kan användas i stället för kapslar.

Den vanliga dosen för att förhindra influensa hos barn beror på barnets kroppsvikt, se tabell nedan:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos under 10 dagar (förebyggande)</b>
Mindre än eller lika med 15 kg	30 mg en gång dagligen
Mer än 15 kg upp till 23 kg	45 mg en gång dagligen
Mer än 23 kg upp till 40 kg	60 mg en gång dagligen
Mer än 40 kg	75 mg en gång dagligen (75 mg erhålls av en 30 mg dos plus en 45 mg dos)

Din läkare kommer att rekommendera hur lång tid Tamiflu ska tas om det är förskrivet för att förhindra influensa.

### **Om du har tagit för stor mängd Tamiflu**

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

### **Om du har glömt att ta Tamiflu**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel.

### **Om du slutar att ta Tamiflu**

Inga biverkningar uppstår på grund av att du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat. Om du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat, kan dina influensasymtom återkomma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Tamiflu orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

### **- Vanliga biverkningar av Tamiflu**

De vanligaste biverkningarna av Tamiflu är illamående, kräkningar, diarré, magont och huvudvärk. Dessa biverkningar inträffar vanligen bara efter den första dosen av läkemedlet och slutar vanligen då behandlingen fortsätter. Frekvensen av dessa biverkningar minskar om läkemedlet tas tillsammans med mat.

### **- Mindre vanliga biverkningar av Tamiflu**

#### **Vuxna och ungdomar (barn från 13 års ålder)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är fyllnadskänsla i den övre delen av magen, blödning i magtarmkanalen, bronkit, övre luftvägsinfektioner, yrsel, trötthet, sömnsvårigheter, hudreaktioner, milda till svåra leverfunktionsstörningar, synrubbingar och onormal hjärtrytm.

Influensa kan förknippas med olika slags neurologiska symtom och beteendesymtom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan även inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Under behandling med Tamiflu har händelser så som konvulsioner och delirium (inkluderande symtom som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats. Ett fåtal fall resulterande i olycksfall, i vissa fall med dödlig utgång. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland barn och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann sedan snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

#### **Barn (i åldern 1 till 12 år)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är öroninflammation, lunginflammation, bihåleinflammation, luftrörskatarr, försämring av existerande astma, näsblödning, öronsjukdomar, hudinflammationer, svullna lymfkörtlar, ögoninflammation, synrubbningar och onormal hjärtrytm.

*Du ska informera läkaren om du eller ditt barn kräks ofta. Du ska också informera din läkare om influensasyntomen blir värre eller febern kvarstår.*

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR TAMIFLU SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg dat och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet är oseltamivirfosfat (30 mg och 45 mg oseltamivir i varje hård kapsel)
- Övriga innehållsämnen är:  
Kapselinnehåll, 30 mg och 45 mg: pregelatiniserad stärkelse, talk, povidon, kroskarmellosnatrium och natriumstearylfumarat  
Kapselhölje, 30 mg kapslar: gelatin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och titandioxid (E171)  
Kapselhölje, 45 mg kapslar: gelatin, svart järnoxid (E172) och titandioxid (E171)  
Tryckfärg, 30 mg och 45 mg kapslar: shellak (E904), titandioxid (E171) och FD och C Blå 2 (indigokarmin, E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Den 30 mg hårda kapseln består av en ljus gul ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med "30 mg". Tryckfärgen är blå.

Den 45 mg hårda kapseln består av en grå ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en grå ogenomskinlig överdel präglad med "45 mg". Tryckfärgen är blå.

Tamiflu 30 mg och 45 mg hårda kapslar finns tillgängliga som blisterförpackningar med 10 kapslar.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### **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 - 22 608 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

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**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

**Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida: <http://www.emea.europa.eu/>.

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Tamiflu 75 mg hårda kapslar Oseltamivir

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Tamiflu är och vad det används för
2. Innan du tar Tamiflu
3. Hur du tar Tamiflu
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tamiflu ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD TAMIFLU ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

- Tamiflu har förskrivits till dig för behandling av eller förbyggande mot influensa.
- Tamiflu tillhör en grupp läkemedel som kallas "neuraminidashämmare". Dessa läkemedel hindrar influensaviruset från att spridas i kroppen och hjälper på så sätt till att lindra eller förhindra symtomen som uppkommer av influensavirusinfektionen.
- Influensa är en infektion som förorsakas av influensavirus. Tecken (symtom) på influensa innefattar plötslig feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hosta, snuva, huvudvärk, muskelsmärta, och ofta extrem trötthet. Dessa symptom kan också orsakas av andra infektioner än influensa. En riktig influensainfektion uppträder enbart under de årliga epidemierna vid tidpunkter då influensavirus sprids i samhället. Vid andra perioder än under influensaepidemier är dessa symptom huvudsakligen orsakade av andra typer av infektioner och sjukdomar.

#### 2. INNAN DU TAR TAMIFLU

##### Ta inte Tamiflu

- om du är allergisk (överkänslig) mot oseltamivir eller mot något av övriga innehållsämnen i Tamiflu.

##### Var särskilt försiktig med Tamiflu

Innan du tar Tamiflu bör du informera din läkare om du

- är allergisk mot andra läkemedel
- har problem med njurarna

##### Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tamiflu kan tas tillsammans med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyra (Aspirin). Tamiflu förväntas inte förändra effekten av andra läkemedel.

### **Påverkar Tamiflu en influensavaccination?**

**Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.** Tamiflu påverkar inte effekten av influensavaccin. Även om du redan har vaccinerats mot influensa kan Tamiflu förskrivas av din läkare.

### **Intag av Tamiflu med mat och dryck**

Svälj Tamiflu med vatten. Du kan ta Tamiflu med eller utan mat, även om du rekommenderas att ta Tamiflu tillsammans med mat för att minska risken för illamående eller kräkningar.

### **Graviditet och amning**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

De möjliga effekterna av Tamiflu på fostret är inte kända. Du måste informera din läkare om du är gravid, om du tror du är gravid eller om du försöker bli gravid, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

Effekterna på det diande barnet är inte kända. Du måste informera din läkare om du ammar, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. HUR DU TAR TAMIFLU**

Ta alltid Tamiflu enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta Tamiflu så snart du fått receptet eftersom detta hjälper till att minska spridningen av influensavirus i kroppen.

Svälj Tamiflu kapslar hela med vatten. Krossa eller tugga inte Tamiflu kapslar.

Vanlig dos är:

### ***Behandling***

Ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: För behandling av influensa tar du en kapsel så snart du fått receptet och därefter en kapsel två gånger dagligen (vanligen är det praktiskt att ta en kapsel på morgonen och en på kvällen i fem dagar). Det är viktigt att fullfölja hela behandlingskuren på 5 dagar, även om du börjar må bättre tidigare.

30 mg och 45 mg kapslar kan användas av vuxna och ungdomar som ett alternativ till 75 mg kapslar.

Småbarn från 1 års ålder och barn i åldern 2 till 12 år: Suspension eller 30 mg och 45 mg kapslar kan användas i stället.

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan ta Tamiflu 75 mg kapslar två gånger dagligen i 5 dagar.

### ***I förebyggande syfte***

Tamiflu kan också användas för att förhindra influensa efter exponering av en infekterad individ, såsom en familjemedlem.

Ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna: Vid användning för att förhindra influensa efter att ha utsatts för smittorisk från en infekterad person, såsom en familjemedlem, ska Tamiflu tas en gång om dagen. Det är bäst att ta denna dos på morgonen till frukost.

Småbarn från 1 års ålder och barn i åldern 2 till 12 år: Tamiflu suspension eller 30 mg och 45 mg kapslar kan användas i stället.



Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan ta Tamiflu 75 mg kapslar en gång dagligen i 10 dagar.

Din läkare kommer att rekommendera hur lång tid Tamiflu ska tas om det är förskrivet för att förhindra influensa.

#### **Om du har tagit för stor mängd Tamiflu**

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

#### **Om du har glömt att ta Tamiflu**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel.

#### **Om du slutar att ta Tamiflu**

Inga biverkningar uppstår på grund av att du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat. Om du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat, kan dina influensasymtom återkomma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Tamiflu orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

#### **- Vanliga biverkningar av Tamiflu**

De vanligaste biverkningarna av Tamiflu är illamående, kräkningar, diarré, magont och huvudvärk. Dessa biverkningar inträffar vanligen bara efter den första dosen av läkemedlet och slutar vanligen då behandlingen fortsätter. Frekvensen av dessa biverkningar minskar om läkemedlet tas tillsammans med mat.

#### **- Mindre vanliga biverkningar av Tamiflu**

##### **Vuxna och ungdomar (barn från 13 års ålder)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är fyllnadskänsla i den övre delen av magen, blödning i magtarmkanalen, bronkit, övre luftvägsinfektioner, yrsel, trötthet, sömnsvårigheter, hudreaktioner, milda till svåra leverfunktionsstörningar, synrubbningar och onormal hjärtrytm.

Influensa kan förknippas med olika slags neurologiska symtom och beteendesymtom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan även inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Under behandling med Tamiflu har händelser så som konvulsioner och delirium (inkluderande symtom som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats. Ett fåtal fall resulterande i olycksfall, i vissa fall med dödlig utgång. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland barn och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann sedan snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

##### **Barn (i åldern 1 till 12 år)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är öroninflammation, lunginflammation, bihåleinflammation, luftrörskatarr, försämring av existerande astma, näsblödning, öronsjukdomar, hudinflammationer, svullna lymfkörtlar, ögoninflammation, synrubbningar och onormal hjärtrytm.

***Du ska informera läkaren om du eller ditt barn kräks ofta. Du ska också informera din läkare om influensasymtomen blir värre eller febern kvarstår.***

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR TAMIFLU SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg dat och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet är oseltamivirfosfat (75 mg oseltamivir i varje hård kapsel)
- Övriga innehållsämnen är:  
Kapselinnehåll: pregelatiniserad stärkelse, talk, povidon, kroskarmellosnatrium och natriumstearylfumarat  
Kapselhölje: gelatin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) och titandioxid (E171)  
Tryckfärg: shellak (E904), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Den hårda kapseln består av en grå ogenomskinlig underdel präglad med "ROCHE" och en ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med "75 mg". Tryckfärgen är blå.

Tamiflu 75 mg hårda kapslar finns tillgängliga som blisterförpackningar med 10 kapslar.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**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 - 22 608 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

**Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida: <http://www.emea.europa.eu/>.

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

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

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Tamiflu är och vad det används för
2. Innan du tar Tamiflu
3. Hur du tar Tamiflu
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tamiflu ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD TAMIFLU ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

- Tamiflu har förskrivits till dig för behandling av eller förebyggande mot influensa
- Tamiflu tillhör en grupp läkemedel som kallas "neuraminidashämmare". Dessa läkemedel hindrar influensaviruset från att spridas i kroppen och hjälper på så sätt till att lindra eller förhindra symtomen som uppkommer av influensavirusinfektionen.
- Influensa är en infektion som förorsakas av influensavirus. Tecken (symtom) på influensa innefattar plötslig feber ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), hosta, snuva, huvudvärk, muskelsmärta, och ofta extrem trötthet. Dessa symptom kan också orsakas av andra infektioner än influensa. En riktig influensainfektion uppträder enbart under de årliga epidemierna vid tidpunkter då influensavirus sprids i samhället. Vid andra perioder än under influensaepidemier är dessa symptom huvudsakligen orsakade av andra typer av infektioner och sjukdomar.

#### 2. INNAN DU TAR TAMIFLU

##### Ta inte Tamiflu

- om du är allergisk (överkänslig) mot oseltamivir eller mot något av övriga innehållsämnen i Tamiflu.

##### Var särskilt försiktig med Tamiflu

Innan du tar Tamiflu bör du informera din läkare om du

- är allergisk mot andra läkemedel
- har problem med njurarna

Om din läkare sagt att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

##### Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tamiflu kan tas tillsammans med paracetamol, ibuprofen eller acetylsalicylsyra (Aspirin). Tamiflu förväntas inte förändra effekten av andra läkemedel.

### **Påverkar Tamiflu en influensavaccination?**

**Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.** Tamiflu påverkar inte effekten av influensavaccin. Även om du redan har vaccinerats mot influensa kan Tamiflu förskrivas av din läkare.

### **Intag av Tamiflu med mat och dryck**

Du kan ta Tamiflu oral suspension med eller utan mat även om du rekommenderas att ta Tamiflu tillsammans med mat för att minska risken för illamående eller kräkningar. Det kan också tas med ett glas vatten.

### **Graviditet och amning**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

De möjliga effekterna av Tamiflu på fostret är inte kända. Du måste informera din läkare om du är gravid, om du tror du är gravid eller om du försöker bli gravid, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

Effekterna på det diande barnet är inte kända. Du måste informera din läkare om du ammar, så att din läkare kan besluta om Tamiflu är lämpligt för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tamiflu har ingen effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **Viktig information om något innehållsämne i Tamiflu**

Om du har en ärftlig fruktosintolerans ska du informera den förskrivande läkaren om detta innan du tar Tamiflu.

Detta läkemedel innehåller sorbitol vilket är en form av fruktos.

## **3. HUR DU TAR TAMIFLU**

Ta alltid Tamiflu enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta Tamiflu så snart du fått receptet eftersom detta hjälper till att minska spridningen av influensavirus i kroppen.

Vanlig dos är:

### **Hur mycket Tamiflu ska ges till småbarn från 1 års ålder och barn i åldern 2 till 12 år:**

#### ***Behandling***

Du ska ge ditt barn den mängd oral suspension som läkaren föreskrivit. 30 mg och 45 mg kapslar kan användas som ett alternativ till suspension.

Den vanliga dosen för behandling av influensa hos barn beror på barnets kroppsvikt, se tabell nedan:

<b>Kroppsvikt</b>	<b>Rekommenderad dos under 5 dagars behandling</b>
Mindre än eller lika med 15 kg	30 mg två gånger dagligen
Mer än 15 kg upp till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
Mer än 23 kg upp till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
Mer än 40 kg	75 mg två gånger dagligen (75 mg erhålls av en 30 mg dos plus en 45 mg dos)

#### ***I förebyggande syfte***

Tamiflu kan också användas för att förhindra influensa efter exponering av en infekterad individ, såsom en familjemedlem.

30 mg och 45 mg kapslar kan användas som ett alternativ till suspension.

Tamiflu ska tas en gång om dagen i 10 dagar. Det är bäst att ta denna dos på morgonen till frukost.

Den vanliga dosen för att förhindra influensa hos barn beror på barnets kroppsvikt, se tabell nedan:

Kroppsvikt	Rekommenderad dos under 10 dagar (förebyggande)
Mindre än eller lika med 15 kg	30 mg en gång dagligen
Mer än 15 kg upp till 23 kg	45 mg en gång dagligen
Mer än 23 kg upp till 40 kg	60 mg en gång dagligen
Mer än 40 kg	75 mg en gång dagligen (75 mg erhålls av en 30 mg dos plus en 45 mg dos)

Barn som väger > 40 kg och som kan svälja kapslar kan ta en dos med 75 mg Tamiflu kapslar en gång dagligen i 10 dagar.

Din läkare kommer att rekommendera hur lång tid Tamiflu ska tas om det är förskrivet för att förhindra influensa.

### Hur mycket Tamiflu ska ges till ungdomar (13-17 års ålder) och vuxna

Suspensionen kan användas av vuxna och ungdomar i stället för kapslarna. 30 mg och 45 mg kapslar kan användas som ett alternativ till suspension.

### Behandling

Vanligen kommer din läkare att förskriva en dos av Tamiflu 75 mg två gånger dagligen i 5 dagar.

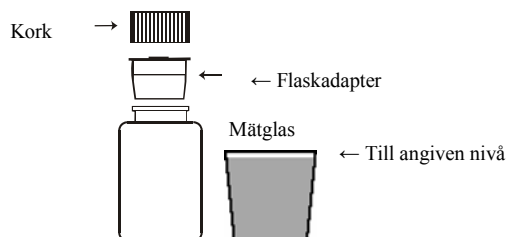
### I förebyggande syfte

Vanligen kommer din läkare att förskriva en dos av Tamiflu 75 mg en gång dagligen i 10 dagar. Din läkare kommer att rekommendera hur lång tid du behöver ta Tamiflu.

*En enkeldos av 75 mg Tamiflu kräver två doser av suspensionen: en 30 mg dos plus en 45 mg dos.*

### a) BEREDNING AV ORAL SUSPENSION:

*Din farmaceut kan ha berett den orala suspensionen för dig då du hämtade ut ditt recept. Om de inte gjort det kan du dock enkelt göra det själv. **Du behöver bara bereda suspensionen en gång**, vid början av din behandlingskur. Efter det behöver du bara skaka suspensionen väl och dra upp korrekt, rekommenderad dos.*



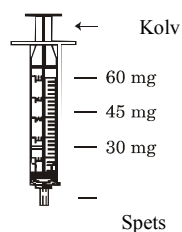
Figur 1.

1. Knacka försiktigt på flaskan flera gånger för att lossa pulvret.
2. Mät upp 52 ml vatten genom att fylla mätglaset till angiven nivå (mätglaset ingår i förpackningen). **Du ska alltid använda 52 ml vatten**, oavsett vilken rekommenderad dos du ska ta.
3. Tillsätt dessa 52 ml vatten till flaskan, sätt på korken och skaka den stängda flaskan ordentligt i 15 sekunder.
4. Ta av korken och tryck in flaskadaptorn i flaskans hals.
5. Stäng flaskan ordentligt med locket ovanpå flaskadaptorn. Detta säkerställer att flaskadaptorn passar i rätt position i flaskan.

## b) HUR MÄTER MAN UPP OCH GER EN DOS AV ORAL SUSPENSION

**Skaka alltid Tamiflu oral suspension ordentligt före användning!**

Spruta för oral administrering



**Figur 2.**



**Figur 3.**

### Hur mäts rätt mängd upp av suspensionen:

1. Skaka den stängda flaskan Tamiflu oral suspension ordentligt före användning.
2. Ta sprutan (se figur 2) och tryck kolven helt ner mot sprutans spets. Den spruta som medföljer läkemedlet måste alltid användas för att mäta upp korrekt dos.
3. Ta av korken från flaskan med oral suspension.
4. Sätt in sprutans spets i flaskadaptorn.
5. Vänd hela enheten (flaska och spruta) upp och ner (se figur 3).
6. Dra långsamt upp kolven till graderingen som visar dosen du behöver.
7. Vänd hela enheten upprätt.
8. Ta långsamt av sprutan från flaskan.
9. Tryck suspensionen direkt in i munnen genom att trycka på sprutans kolv. Svälj läkemedlet. Du får äta eller dricka något efter att du tagit läkemedlet.
10. Direkt efter administreringen tas sprutan isär och båda delarna av sprutan sköljes under rinnande kranvatten.

### Om du har tagit för stor mängd Tamiflu

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

### Om du har glömt att ta Tamiflu

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### Om du slutar att ta Tamiflu

Inga biverkningar uppstår på grund av att du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat. Om du slutar ta Tamiflu tidigare än din läkare rekommenderat, kan dina influensasymtom återkomma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Tamiflu orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

### - Vanliga biverkningar av Tamiflu

De vanligaste biverkningarna av Tamiflu är illamående, kräkningar, diarré, magont och huvudvärk. Dessa biverkningar inträffar vanligen bara efter den första dosen av läkemedlet och slutar vanligen då



behandlingen fortsätter. Frekvensen av dessa biverkningar minskar om läkemedlet tas tillsammans med mat.

#### - **Mindre vanliga biverkningar av Tamiflu**

##### **Vuxna och ungdomar (barn från 13 års ålder)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är fylldskänsla i den övre delen av magen, blödning i magtarmkanalen, bronkit, övre luftvägsinfektioner, yrsel, trötthet, sömnsvårigheter, hudreaktioner, milda till svåra leverfunktionsstörningar, synrubbningar och onormal hjärtrytm.

Influensa kan förknippas med olika slags neurologiska symtom och beteendesyntom vilka kan inkludera händelser så som hallucinationer, delirium och onormalt beteende som i vissa fall resulterar i dödlig utgång. Dessa händelser kan inträffa vid uppkomsten av encefalit eller encefalopati men kan även inträffa utan tydlig allvarlig sjukdom.

Under behandling med Tamiflu har händelser så som konvulsioner och delirium (inkluderande symtom som förändrade medvetandenivåer, förvirring, onormalt beteende, vanföreställningar, hallucinationer, upprördhet, orolighet, mardrömmar) rapporterats. Ett fåtal fall resulterande i olycksfall, i vissa fall med dödlig utgång. Dessa händelser rapporterades huvudsakligen bland barn och ungdomar och hade ofta en abrupt början och försvann sedan snabbt. Tamiflus medverkan till dessa händelser är okänd. Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit Tamiflu.

##### **Barn (i åldern 1 till 12 år)**

Andra mindre vanliga biverkningar, vilka också kan vara orsakade av influensan, är öroninflammation, lunginflammation, bihåleinflammation, luftrörskatarr, försämring av existerande astma, näsblödning, öronsjukdomar, hudinflammationer, svullna lymfkörtlar, ögoninflammation, synrubbningar och onormal hjärtrytm.

*Du ska informera läkaren om du eller ditt barn kräks ofta. Du ska också informera din läkare om influensasymtomen blir värre eller febern kvarstår.*

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR TAMIFLU SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Pulver: Förvaras vid högst 30°C.

Efter beredning kan suspensionen antingen förvaras i rumstemperatur (högst 25°C) i 10 dagar eller i kylskåp (2°C-8°C) i 17 dagar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet är oseltamivirfosfat (12 mg/ml oseltamivir efter beredning).
- Övriga innehållsämnen är sorbitol (E420), natriumdivätecitrat (E331[a]), xantangummi (E415), natriumbensoat (E211), sackarinnatrium (E954), titandioxid (E171) och smakämne.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret är ett granulat eller "klumpgranulat" med en vit till ljusgul färg .

Tamiflu 12 mg/ml pulver till oral suspension finns tillgängligt i flaskor som innehåller 30 g pulver som blandas med 52 ml vatten.

Kartongen innehåller också 1 plastmätglas (52 ml), en plastadapter (för att underlätta att få in läkemedlet i sprutan), en plastspruta för oral administrering (för att ge korrekt dos av läkemedlet via munnen). På sprutan finns markeringar angivna för 30 mg, 45 mg och 60 mg av läkemedlet (se figur 1 och 2 ovan).

För detaljer hur den orala suspensionen bereds och hur läkemedlets mäts och tas, se avsnitt 3 ”Hur du tar Tamiflu”.

## Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Österreich**

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

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 608 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

**Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida: <http://www.emea.europa.eu/>.