

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tamiflu 30 mg harde capsules

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

### Tamiflu 45 mg harde capsules

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

### Tamiflu 75 mg harde capsules

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

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

### Tamiflu 30 mg harde capsules

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

### Tamiflu 45 mg harde capsules

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

### Tamiflu 75 mg harde capsules

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Behandeling van influenza*

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

#### *Preventie van influenza*

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

- Tamiflu is geïndiceerd voor de preventie van influenza na blootstelling bij baby's jonger dan 1 jaar tijdens een uitbraak van pandemische influenza (zie rubriek 5.2).

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

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

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

*Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder*

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

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 5 dagen
> 40 kg	75 mg tweemaal daags

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

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

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

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

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking: De aanbevolen dosering voor de preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is 75 mg oseltamivir eenmaal daags voor een periode tot 6 weken.

## Pediatrische patiënten

### *Kinderen van 1 t/m 12 jaar*

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

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

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

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

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

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

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

### *Baby's van 0-12 maanden*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Speciale populaties

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

#### Ernstige bijkomende aandoening

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

### Immuungecompromitteerde patiënten

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

### Cardiale / respiratoire aandoening

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

### Pediatrische patiënten

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

### Ernstig verminderde nierfunctie

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

### Neuropsychiatrische bijwerkingen

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

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

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

### Probenecide

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

### Amoxicilline

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

### Renale klaring

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

### Aanvullende informatie

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

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

### Zwangerschap

Hoewel er geen gecontroleerde klinische studies zijn uitgevoerd met het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen, zijn er wel gegevens verzameld over gebruik tijdens de zwangerschap uit postmarketing- en observationele studies (zie rubriek 5.1 Behandeling van influenza bij zwangere vrouwen; zie rubriek 5.2 voor gegevens over blootstelling bij zwangere vrouwen).

Deze gegevens samen met resultaten uit dierstudies laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Zwangere vrouwen mogen Tamiflu krijgen na afweging van de beschikbare veiligheidsgegevens, de pathogeniciteit van de circulerende influenzavirusstam en de onderliggende conditie van de zwangere vrouw.

### Borstvoeding

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

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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



### Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

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

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

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

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

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

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Bronchitis, Herpes simplex, Nasofaryngitis, Bovensteluchtweg- infecties, Sinusitis		
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>				Trombocyto- penie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoelig heidsreactie	Anafylactische reacties, Anafylactoïde reacties
<b>Psychische stoornissen</b>				Agitatie, Afwijkend gedrag, Angst, Verwardheid, Waan- voorstellingen, Delirium, Hallucinaties, Nachtmerries, Zelfverwonding
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Insomnia	Veranderd bewustzijnsni- veau, Convulsies	
<b>Oogaandoeningen</b>				Gezichts- stoornissen
<b>Hartaandoeningen</b>			Cardiale aritmie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hoest, Zere keel, Rinorroe		
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid	Braken, Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik), Dyspepsie		Gastro- intestinale bloedingen, Hemorragische colitis
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>			Verhoogde leverenzym- spiegels	Fulminante hepatitis, Leverfalen, Hepatitis

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

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

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

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

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen*

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

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

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

## Andere speciale populaties

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

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

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

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

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

### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

### *Kinderen met reeds bestaande bronchiale astma*

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

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Er is geen specifiek antidotum bekend.

### Pediatrische patiënten

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

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

#### Klinische studies

##### *Behandeling van influenza-infectie*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Preventie van influenza*

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

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

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

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

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

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

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



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

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

#### *Oseltamivir resistentie*

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

Patiëntenpopulatie	Patiënten met resistente mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	0,62 % (14/2253)	0,67 % (15/2253)
Kinderen (1-12 jaar)	3,89 % (66/1698)	4,24 % (72/1698)
Baby's (< 1 jaar)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemene informatie

#### *Absorptie*

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

#### *Distributie*

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

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

#### *Biotransformatie*

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

#### *Eliminatie*

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

### Andere speciale populaties

#### *Pediatrie patiënten*

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

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

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

Simulatie van een eenmaal daagse dosering van 3 mg/kg bij baby's <1 jaar laat een blootstelling zien die in hetzelfde bereik ligt of groter is dan bij een eenmaal daagse dosering van 75 mg bij

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Zwangere vrouwen*

Uit gepoolde populatiefarmacokinetische analyses is gebleken dat de doseringsvoorschriften van Tamiflu, zoals beschreven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, bij zwangere vrouwen resulteren in een lagere blootstelling (30% gemiddeld over alle trimesters) aan de actieve metaboliet vergeleken met niet-zwangere vrouwen. De lagere voorspelde blootstelling blijft echter boven de remmende concentraties (IC<sub>95</sub>-waarden) en op een therapeutisch niveau voor een verscheidenheid van influenzavirusstammen. Tevens zijn er aanwijzingen uit observationele studies dat deze patiëntenpopulatie baat heeft bij de huidige doseringsvoorschriften. Daarom worden dosisaanpassingen voor zwangere vrouwen niet aanbevolen bij de behandeling of profylaxe van influenza (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

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

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

Teratologiestudies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1.500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tamiflu 30 mg harde capsules

##### *Capsule-inhoud*

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylumfumaat

##### *Capsule-omhulsel*

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

##### *Drukinkt*

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

#### Tamiflu 45 mg harde capsules

##### *Capsule-inhoud*

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylumfumaat

*Capsule-omhulsel*

Gelatine

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

*Drukinkt*

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

Tamiflu 75 mg harde capsules

*Capsule-inhoud*

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylfumaraat

*Capsule-omhulsel*

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

*Drukinkt*

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Tamiflu 30 mg harde capsules

7 jaar

Tamiflu 45 mg harde capsules

7 jaar

Tamiflu 75 mg harde capsules

10 jaar

Bewaren van de in de apotheek bereide suspensie

Houdbaar gedurende 10 dagen indien bewaard beneden 25°C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

### Eigen preparaat

*Wanneer Tamiflu poeder voor orale suspensie niet beschikbaar is*

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

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

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

### Apothekerbereiding

#### **In de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie van capsules**

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

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

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

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

#### **Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt**

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

\* Afhankelijk van de gebruikte capsulesterkte.

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

**Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie**

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

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

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

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

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

**Doseringstabel voor de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie van Tamiflu capsules voor baby's en kinderen van 1 jaar of ouder**

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

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

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

*Baby's jonger dan 1 jaar*

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

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

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

**Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt**

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

\* Afhankelijk van de gebruikte capsulesterkte.



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

**Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thuisbereiding

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstoffen met bekend effect:

5 ml oseltamivir suspensie geeft 0,9 g sorbitol.

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

10 ml oseltamivir suspensie geeft 1,7 g sorbitol.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Behandeling van influenza*

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

#### *Preventie van influenza*

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

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

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

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

### *Behandeling*

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

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

### Pediatische patiënten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Preventie**Preventie na blootstelling*

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

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

De aanbevolen preventiedosering van Tamiflu na blootstelling is:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

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

Speciale populaties

*Verminderde leverfunctie*

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

*Verminderde nierfunctie*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

#### Ernstige bijkomende aandoening

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



#### Immuungecompromitteerde patiënten

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

#### Cardiale / respiratoire aandoening

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Ernstig verminderde nierfunctie

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

#### Neuropsychiatrische bijwerkingen

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

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

Sorbitol kan een licht laxerende werking hebben.

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

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

#### Probenecide

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

#### Amoxicilline

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

#### Renale klaring

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

### Aanvullende informatie

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

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

### Zwangerschap

Hoewel er geen gecontroleerde klinische studies zijn uitgevoerd met het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen, zijn er wel gegevens verzameld over gebruik tijdens de zwangerschap uit postmarketing- en observationele studies (zie rubriek 5.1 Behandeling van influenza bij zwangere vrouwen; zie rubriek 5.2 voor gegevens over blootstelling bij zwangere vrouwen).

Deze gegevens samen met resultaten uit dierstudies laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Zwangere vrouwen mogen Tamiflu krijgen na afweging van de beschikbare veiligheidsgegevens, de pathogeniciteit van de circulerende influenzavirusstam en de onderliggende conditie van de zwangere vrouw.

### Borstvoeding

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

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir: Anafylactische en anafylactoïde reacties, leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde

leverfunctie en geelzucht), angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, gastro-intestinale bloeding en neuropsychiatrische aandoeningen. (Betreffende neuropsychiatrische aandoeningen, zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen*

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

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

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

#### Andere speciale populaties

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

In twee studies werd de farmacokinetiek, farmacodynamiek en het veiligheidsprofiel van behandeling met oseltamivir gekarakteriseerd bij 135 kinderen jonger dan 1 jaar die geïnfecteerd waren met influenza. In deze studies was het veiligheidsprofiel bij leeftijdscohorten vergelijkbaar waarbij braken,

diarree en luieruitslag de meest frequent gemelde bijwerkingen waren (zie rubriek 5.2). Onvoldoende gegevens zijn beschikbaar voor baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken.

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

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

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Er is geen specifiek antidotum bekend.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

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

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

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

### Klinische studies

#### *Behandeling van influenza-infectie*

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

#### *Preventie van influenza*

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

*Preventie na blootstelling:* In een studie bij contacten (12,6 % gevaccineerd tegen influenza) van een indexgeval van influenza werd oseltamivir 75 mg eenmaal daags gestart binnen twee dagen vanaf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Osetamivir resistentie*

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

Patiëntenpopulatie	Patiënten met resistente mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	0,62 % (14/2253)	0,67 % (15/2253)
Kinderen (1-12 jaar)	3,89 % (66/1698)	4,24 % (72/1698)
Baby's (< 1 jaar)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene informatie

#### *Absorptie*

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

#### *Distributie*

Bij mensen is het gemiddelde verdelingsvolume van osetamivircarboxylaate in steady-state ongeveer 23 liter, een volume dat overeenkomt met de extracellulaire lichaamsvloeistof. Omdat de

neuraminidase-activiteit extracellulair is, wordt oseltamivircarboxylaate verdeeld over alle plaatsen waar het influenzavirus zich verspreidt.

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

#### *Biotransformatie*

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

#### *Eliminatie*

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

#### Andere speciale populaties

##### *Pediatri sche patiënten*

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

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

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

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

*Baby's en kinderen van 1 jaar of ouder:* De farmacokinetiek van oseltamivir is geëvalueerd bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 tot 16 jaar in farmacokinetische studies met enkelvoudige doses.

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

### *Ouderen*

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

### *Verminderde nierfunctie*

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

### *Verminderde leverfunctie*

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

### *Zwangere vrouwen*

Uit gepoolde populatiefarmacokinetische analyses is gebleken dat de doseringsvoorschriften van Tamiflu, zoals beschreven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, bij zwangere vrouwen resulteren in een lagere blootstelling (30% gemiddeld over alle trimesters) aan de actieve metaboliet vergeleken met niet-zwangere vrouwen. De lagere voorspelde blootstelling blijft echter boven de remmende concentraties (IC<sub>95</sub>-waarden) en op een therapeutisch niveau voor een verscheidenheid van influenzavirusstammen. Tevens zijn er aanwijzingen uit observationele studies dat deze patiëntenpopulatie baat heeft bij de huidige doseringsvoorschriften. Daarom worden dosis-aanpassingen voor zwangere vrouwen niet aanbevolen bij de behandeling of profylaxe van influenza (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

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

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

De blootstellingmarges in relatie tot de te verwachten blootstelling bij humaan gebruik in overweging genomen, veranderen deze bevindingen de baat-risico verhouding van Tamiflu niet bij de geregistreerde indicaties.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

Natriumdiwaterstofcitraat (E331[a])

Xanthaangom (E415)

Natriumbenzoaat (E211)

Natriumsaccharide (E954)

Titaniumdioxide (E171)

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

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

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

Verpakkingsgrootte van één fles.

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

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

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

#### Bereiding van orale suspensie

1. Tik enkele keren zachtjes tegen de gesloten fles om het poeder los te maken.
2. Meet 55 ml water af door het maatbekertje te vullen tot het aangegeven peil (maatbekertje zit in de verpakking).
3. Voeg de gehele 55 ml water toe aan de fles. Hersluit de fles en schud de gesloten fles goed gedurende 15 seconden.
4. Verwijder de dop en druk de flesadapter in de hals van de fles.
5. Sluit de fles stevig met de dop (boven op flesadapter). Dit zorgt ervoor dat de flesadapter op de juiste wijze in de fles past.

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

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

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

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

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

EU/1/02/222/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2012

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

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de gereconstitueerde suspensie bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 12 mg oseltamivir.

Een fles gereconstitueerde suspensie (75 ml) bevat 900 mg oseltamivir.

Hulpstoffen met bekend effect:

30 mg oseltamivir suspensie geeft 0,9 g sorbitol.

45 mg oseltamivir suspensie geeft 1,3 g sorbitol.

60 mg oseltamivir suspensie geeft 1,7 g sorbitol.

75 mg oseltamivir suspensie geeft 2,1 g sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Behandeling van influenza*

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

#### *Preventie van influenza*

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

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

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



## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

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

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

Voor baby's jonger dan 1 jaar: Dit preparaat is niet geschikt voor het doseren bij baby's jonger dan 1 jaar. Voor details, zie de rubrieken hieronder.

### *Behandeling*

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

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

### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

Voor baby's jonger dan 1 jaar: Dit preparaat (Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie) is niet geschikt omdat de spuit die in de verpakking meegeleverd wordt (met mg markering) geen nauwkeurige dosisaanpassingen toelaat en het gebruik van spuiten met ml aanduiding tot onacceptabele dosisonnauwkeurigheden kan leiden. In afwezigheid van de 6 mg/ml orale suspensie moet bij voorkeur de in de apotheek samengestelde bereiding worden gebruikt. Zie ook de SmPC voor de 30 mg, 45 mg en 75 mg capsules (rubriek 6.6).

### *Preventie*

#### Preventie na blootstelling

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

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

De aanbevolen preventiedosering van Tamiflu na blootstelling is:

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

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

Voor baby's jonger dan 1 jaar: Dit preparaat (Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie) is niet geschikt aangezien de spuit die in de verpakking meegeleverd wordt (met mg markering) geen nauwkeurige dosisaanpassingen toelaat en het gebruik van spuiten met ml aanduiding tot onacceptabele dosisonnauwkeurigheden kan leiden. In afwezigheid van een geschikt preparaat (6 mg/ml orale suspensie) moet bij voorkeur de in de apotheek samengestelde bereiding worden gebruikt. Zie ook de SmPC voor de 30 mg, 45 mg en 75 mg capsules (rubriek 4.2).

#### Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking

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

#### Speciale populaties

##### *Verminderde leverfunctie*

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

##### *Verminderde nierfunctie*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ouderen*

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Voor toediening is een dispenser voor oraal gebruik met 30 mg, 45 mg en 60 mg verdeling in de verpakking bijgesloten. Voor een nauwkeurige toediening dient uitsluitend de bijgeleverde dispenser voor oraal gebruik gebruikt te worden (een spuit met ml markering kan niet worden gebruikt). Het wordt aanbevolen om Tamiflu poeder voor orale suspensie te laten reconstitueren door een apotheker voordat het aan de patiënt wordt gegeven (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

#### Ernstige bijkomende aandoening

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

#### Immuungecompromitteerde patiënten

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

#### Cardiale / respiratoire aandoening

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Ernstig verminderde nierfunctie

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

#### Neuropsychiatrische bijwerkingen

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

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Sorbitol kan een licht laxerende werking hebben.

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

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

#### Probenecide

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

#### Amoxicilline

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

#### Renale klaring

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

#### Aanvullende informatie

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

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

#### Zwangerschap

Hoewel er geen gecontroleerde klinische studies zijn uitgevoerd met het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen, zijn er wel gegevens verzameld over gebruik tijdens de zwangerschap uit postmarketing- en observationele studies (zie rubriek 5.1 Behandeling van influenza bij zwangere vrouwen; zie rubriek 5.2 voor gegevens over blootstelling bij zwangere vrouwen).

Deze gegevens samen met resultaten uit dierstudies laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Zwangere vrouwen mogen Tamiflu krijgen na afweging van de beschikbare veiligheidsgegevens, de pathogeniciteit van de circulerende influenzavirusstam en de onderliggende conditie van de zwangere vrouw.

#### Borstvoeding

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

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir: Anafylactische en anafylactoïde reacties, leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde

leverfunctie en geelzucht), angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, gastro-intestinale bloeding en neuropsychiatrische aandoeningen. (Betreffende neuropsychiatrische aandoeningen, zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

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

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

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

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

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

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Bronchitis, Herpes simplex, Nasofaryngitis, Bovensteluchtweg infecties, Sinusitis		
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>				Trombocyto- penie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheds reactie	Anafylactische reacties, Anafylactoïde reacties
<b>Psychische stoornissen</b>				Agitatie, Afwijkend gedrag, Angst, Verwardheid, Waan- voorstellingen, Delirium, Hallucinaties, Nachtmerries, Zelfverwonding

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia	Veranderd bewustzijnsniveau, Convulsies	
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen
Hartaandoeningen			Cardiale aritmie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest, Zere keel, Rinorroe		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik), Dyspepsie		Gastro-intestinale bloedingen, Hemorragische colitis
Lever- en gal-aandoeningen			Verhoogde leverenzymspiegels	Fulminante hepatitis, Leverfalen, Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Eczeem, Dermatitis, Huiduitslag, Urticaria	Angioneurotisch oedeem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, Toxische epidermale necrolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn, Duizeligheid (waaronder vertigo), Vermoeidheid, Pyrexie, Pijn in de ledematen		

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

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

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

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen*

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

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

##### *Lever- en galaandoeningen*

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

#### Andere speciale populaties

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

In twee studies werd de farmacokinetiek, farmacodynamiek en het veiligheidsprofiel van behandeling met oseltamivir gekarakteriseerd bij 135 kinderen jonger dan 1 jaar die geïnfecteerd waren met influenza. In deze studies was het veiligheidsprofiel bij leeftijdscohorten vergelijkbaar waarbij braken,



diarree en luierruptslag de meest frequent gemelde bijwerkingen waren (zie rubriek 5.2). Onvoldoende gegevens zijn beschikbaar voor baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken.

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

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

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

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

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

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Er is geen specifiek antidotum bekend.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

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

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

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

### Klinische studies

#### *Behandeling van influenza-infectie*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Preventie van influenza*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Osetamivir resistentie*

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

Patiëntenpopulatie	Patiënten met resistente mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	0,62 % (14/2253)	0,67 % (15/2253)
Kinderen (1-12 jaar)	3,89 % (66/1698)	4,24 % (72/1698)
Baby's (< 1 jaar)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene informatie

#### *Absorptie*

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

### *Distributie*

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

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

### *Biotransformatie*

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

### *Eliminatie*

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

### Andere speciale populaties

#### *Pediatri sche patiënten*

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

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

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

#### *Ouderen*

Blootstelling aan de actieve metaboliete na het bereiken van een steady-state situatie was 25-35 % hoger bij oudere personen (leeftijd 65-78 jaar) dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar met vergelijkbare doseringen van oseltamivir. Halfwaardetijden waargenomen bij oudere personen waren vergelijkbaar met die gezien bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het

geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn doseringsaanpassingen voor oudere personen niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn voor een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) (zie rubriek 4.2).

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Zwangere vrouwen*

Uit gepoolde populatiefarmacokinetische analyses is gebleken dat de doseringsvoorschriften van Tamiflu, zoals beschreven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, bij zwangere vrouwen resulteren in een lagere blootstelling (30% gemiddeld over alle trimesters) aan de actieve metaboliet vergeleken met niet-zwangere vrouwen. De lagere voorspelde blootstelling blijft echter boven de remmende concentraties (IC<sub>95</sub>-waarden) en op een therapeutisch niveau voor een verscheidenheid van influenzavirusstammen. Tevens zijn er aanwijzingen uit observationele studies dat deze patiëntenpopulatie baat heeft bij de huidige doseringsvoorschriften. Daarom worden dosisaanpassingen voor zwangere vrouwen niet aanbevolen bij de behandeling of profylaxe van influenza (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

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

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

De blootstellingmarges in relatie tot de te verwachten blootstelling bij humaan gebruik in overweging genomen, veranderen deze bevindingen de baat-risico verhouding van Tamiflu niet bij de geregistreerde indicaties.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol (E420)

Natriumdiwaterstofcitraat (E331[a])

Xanthaangom (E415)

Natriumbenzoaat (E211)

Natriumsaccharide (E954)

Titaniumdioxide (E171)

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na reconstitutie, gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C - 8°C).

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

Bewaren beneden 30°C.

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

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

Een bruine glazen fles van 100 ml (met kindveilige polypropyleen schroefdop, buitenkant: polyethyleen; binnenkant: polypropyleen; tussenlaag: polyethyleen) met 30 g poeder voor orale suspensie, een plastic flesadapter (lage dichtheid polyethyleen), een plastic dispenser voor orale toediening (30 mg, 45 mg en 60 mg schaalverdeling; spuit en zuiger: polypropyleen; siliconen ring voor verzegeling) en een plastic maatbekertje (polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van één fles.

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

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

Na reconstitutie met 52 ml water bevat het bruikbare volume van de orale suspensie een totaal van 10 doses van 75 mg oseltamivir.

Alleen de spuit die in de verpakking zit, waarop de doses in mg zijn aangeduid, mag worden gebruikt. Deze mag niet worden vervangen door een spuit met ml markering.



### Bereiding van orale suspensie

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

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

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

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

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

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

EU/1/02/222/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2012

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

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

- **Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel**

De vergunninghouder dient te garanderen dat tijdens het uitbrengen van Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie, alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Tamiflu gaan voorschrijven of gebruiken worden voorzien van een Direct Healthcare Professional Communication brief, waarvan de tekst is toegevoegd aan het CHMP-beoordelingsrapport. De vergunninghouder dient met de nationale bevoegde instantie in de lidstaat waar de brief zal worden verspreid, overeenstemming te bereiken over het communicatieplan voor de DHPC-brief.

## D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 30 mg harde capsules  
Oseltamivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 30 mg oseltamivir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

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

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

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

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

EU/1/02/222/003

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tamiflu 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisters**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 30 mg capsules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 45 mg harde capsules  
Oseltamivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 45 mg oseltamivir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

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

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

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

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

EU/1/02/222/004

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tamiflu 45 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisters**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 45 mg capsules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 75 mg harde capsules  
Oseltamivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 75 mg oseltamivir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

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

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

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

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

EU/1/02/222/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

tamiflu 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisters**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 75 mg capsules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie  
Oseltamivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 fles bevat 390 mg oseltamivir. Na het oplossen bevat de fles 65 ml suspensie. Elke ml suspensie bevat 6 mg oseltamivir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook sorbitol.  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 fles  
Bevat tevens 1 plastic flesadapter, 1 plastic maatbekertje (55 ml), 1 plastic dispenser van 3 ml voor orale toediening en 1 plastic dispenser van 10 ml voor orale toediening.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik na het oplossen.  
De fles goed schudden voor gebruik.  
Let op: de schaalverdeling op de dispenser is in milliliters (ml).

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

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

EU/1/02/222/005

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tamiflu

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Flesetiket**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie  
Oseltamivir

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor oraal gebruik na het oplossen.  
De fles goed schudden voor gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Het volume van de gereconstitueerde suspensie is 65 ml.  
1 ml bevat 6 mg oseltamivir.

**6. OVERIGE**

Poeder: Bewaren beneden 30°C.  
Orale suspensie: Gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie  
Oseltamivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 fles bevat 900 mg oseltamivir. Na het oplossen bevat de fles 75 ml suspensie. Elke ml suspensie bevat 12 mg oseltamivir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook sorbitol.  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik na het oplossen.  
De fles goed schudden voor gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

Na het oplossen gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C).

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

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

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

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

EU/1/02/222/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tamiflu

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Flesetiket**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie  
Oseltamivir

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik na het oplossen.  
De fles goed schudden voor gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Het volume van de gereconstitueerde suspensie is 75 ml.  
1 ml bevat 12 mg oseltamivir.

**6. OVERIGE**

Bevat ook sorbitol.  
Poeder: Bewaren beneden 30°C.  
Orale suspensie: Gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C).

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Tamiflu 30 mg harde capsules

oseltamivir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Tamiflu wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) om **griep (influenza) te behandelen**. Het kan worden gebruikt wanneer u griepsymptomen heeft en het bekend is dat het griepvirus circuleert onder de bevolking.
- Tamiflu kan ook worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's ouder dan 1 jaar om **griep te voorkomen**. Dit wordt van geval tot geval bekeken – bijvoorbeeld als u contact heeft gehad met iemand die griep heeft.
- Tamiflu kan worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) als **een preventieve behandeling** in uitzonderlijke omstandigheden – bijvoorbeeld als er een wereldwijde griepepidemie (*griepandemie*) heerst en de seizoensgebonden griepvaccinatie mogelijk niet voldoende bescherming biedt.

Tamiflu bevat *oseltamivir*, dit behoort tot een groep geneesmiddelen, *neuraminidaseremmers* genoemd. Deze geneesmiddelen voorkomen de verspreiding van het griepvirus in uw lichaam. Ze helpen de symptomen van de griepvirusinfectie te verlichten of te voorkomen.

Influenza, meestal griep genoemd, is een infectie veroorzaakt door een virus. De verschijnselen van griep bestaan meestal uit een plotselinge koorts (meer dan 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijn, spierpijn en extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (*epidemieën*) wanneer griepvirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten epidemische perioden worden griepachtige symptomen meestal veroorzaakt door een ander type ziekte.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts als dit voor u geldt. Neem Tamiflu niet in.**

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de behandelend arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere geneesmiddelen**.
- als u **nierproblemen** heeft. Als dit het geval is moet mogelijk uw dosis worden aangepast.
- als u een **ernstige medische aandoening** heeft, die mogelijk een directe opname in het ziekenhuis vereist.
- als uw **immuunsysteem** niet goed werkt.
- als u een **chronische hart- of ademhalingsaandoening** heeft.

Tijdens de behandeling met Tamiflu, **vertel het een arts direct:**

- als u veranderingen waarneemt in gedrag of gemoedstoestand (*neuropsychiatrische bijwerkingen*), met name bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit kunnen verschijnselen zijn van zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen.

### **Tamiflu is geen griepvaccin (grieprik)**

Tamiflu is geen vaccin: het behandelt de infectie of voorkomt de verspreiding van het griepvirus. Een vaccin geeft u antilichamen tegen het virus. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet en beide kunnen aan u worden voorgeschreven door uw arts.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tamiflu nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

De volgende geneesmiddelen zijn vooral belangrijk:

- chloorpropamide (voor de behandeling van diabetes)
- methotrexaat (voor de behandeling van bv. reumatoïde artritis)
- fenylbutazon (voor de behandeling van pijn en ontsteking)
- probenecide (voor de behandeling van jicht)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De effecten op baby's die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu zo snel mogelijk in, idealiter binnen twee dagen nadat de griepsymptomen zijn begonnen.

### **De aanbevolen doseringen**

**Voor de behandeling van griep**, neem twee doses per dag. Het is gewoonlijk het makkelijkst om één dosis 's morgens en één dosis 's avonds te nemen. **Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt**, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

**Voor de preventie van griep of na blootstelling aan een besmet persoon**, neem één dosis per dag, gedurende 10 dagen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

In speciale situaties, zoals een wijdverspreide griep of bij patiënten met een zwak immuunsysteem, zal de behandeling 6 tot 12 weken kunnen duren.

**De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.** U moet de hoeveelheid orale capsules of suspensie innemen die door uw arts is voorgeschreven.

#### Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg en t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg en t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Baby's jonger dan 1 jaar (0 tot 12 maanden)

De beslissing om Tamiflu te geven aan baby's jonger dan 1 jaar om griep te voorkomen tijdens een grieppandemie moet genomen worden door een arts na overweging van de mogelijke voordelen en risico's voor het kind.

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
3 kg t/m 10+ kg	3 mg per kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	3 mg per kg, eenmaal daags

*mg per kg = mg voor elke kilogram lichaamsgewicht van de baby. Bijvoorbeeld: Als een baby van 6 maanden 8 kg weegt, is de dosis  $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg per kg} = 24 \text{ mg}$ .*

#### Wijze van toediening

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

Tamiflu kan met of zonder voedsel worden ingenomen, hoewel de inname met voedsel de kans op misselijkheid of braken kan verkleinen.

**Personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken** kunnen een vloeibaar geneesmiddel gebruiken, *Tamiflu orale suspensie*. Wanneer u Tamiflu orale suspensie nodig heeft, maar deze niet beschikbaar is bij uw apotheek, kunt u van de capsules een vloeibare vorm van Tamiflu maken. **Zie De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu** onderaan de bijsluiters.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Tamiflu en neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. In de meeste gevallen van overdosering hebben gebruikers geen bijwerkingen gemeld. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, waren deze vergelijkbaar met de bijwerkingen na het innemen van normale doses, zoals vermeld in rubriek 4.



Overdosering werd vaker gemeld wanneer Tamiflu aan kinderen werd gegeven dan aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu suspensie voor kinderen en de toediening van Tamiflu capsules of Tamiflu suspensie aan kinderen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Er zijn geen bijwerkingen wanneer u stopt met Tamiflu. Maar als Tamiflu eerder wordt gestopt dan uw arts u heeft verteld, kunnen de griepsymptomen terugkomen. Maak altijd de kuur af die uw arts u heeft voorgeschreven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Veel van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld, kunnen ook worden veroorzaakt door influenza.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir:

- Anafylactische en anafylactoïde reacties: ernstige allergische reacties, met zwelling van het gezicht en de huid, jeukende uitslag, lage bloeddruk en problemen met ademen
- Leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht): gele verkleuring van de huid en het oogwit, verandering van kleur van de ontlasting en veranderingen in gedrag
- Angioneurotisch oedeem: plotseling opkomen van ernstige huidzwelling voornamelijk in het hoofd- en nekgebied, waaronder de ogen en tong, met daarbij ademhalingsproblemen
- Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse: gecompliceerde, mogelijk levensbedreigende allergische reactie, ernstige ontsteking van de opperhuid en mogelijk ook de onderhuid, beginnend met koorts, zere keel en vermoeidheid, huiduitslag die kan verergeren tot blaren, vervellen, verlies van grotere stukken huid, mogelijke problemen met ademen en lage bloeddruk
- Gastro-intestinale bloeding: langdurig bloeden van de dikke darm of braken van bloed
- Neuropsychiatrische aandoeningen, zoals hieronder beschreven.

#### **Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, zoek dan direct medische hulp.**

De meest frequent (zeer vaak en vaak) gemelde bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid of braken, maagpijn, maagklachten, hoofdpijn en pijn. Deze bijwerkingen treden meestal na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

#### **Zeldzame maar ernstige bijwerkingen: zoek direct medische hulp**

*(Deze komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

Tijdens de behandeling met Tamiflu zijn zeldzame bijwerkingen gemeld waaronder

- Stuiptrekkingen (convulsies) en delirium met bewustzijnsverandering
- Verwarring, afwijkend gedrag
- Waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries

Deze bijwerkingen zijn voornamelijk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Vaak begonnen ze plotseling en verdwenen ze snel. In een klein aantal gevallen leidde dit tot zelfverwonding, soms met fatale afloop. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

- Patiënten, met name kinderen en jongeren tot 18 jaar, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op gedragsveranderingen zoals hierboven beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt**, met name bij jongere personen, **zoek dan direct medische hulp**.

### **Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoofdpijn
- Misselijkheid.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Bronchitis
- Koortslip (virus)
- Hoest
- Duizeligheid
- Koorts
- Pijn
- Pijn in de ledematen
- Loopneus
- Slaapproblemen
- Zere keel
- Maagpijn
- Vermoeidheid
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten)
- Maagklachten
- Braken.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Allergische reacties
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hartritmeafwijkingen
- Mild tot ernstig verstoorde leverfunctie
- Huidreacties (ontsteking van de huid, rode en jeukende uitslag, schilferende huid).

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Gezichtsstoornissen.

### **Kinderen van 1 t/m 12 jaar**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoest
- Verstopte neus
- Braken.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Conjunctivitis (rode ogen, afscheiding uit het oog of oogpijn)
- Oorontsteking en andere oorproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Loopneus
- Maagpijn
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Maagklachten.

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Huidontsteking
- Trommelvliesandoening.

### **Baby's jonger dan 1 jaar**

De gemelde bijwerkingen bij baby's van 0 tot 12 maanden zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die zijn gemeld bij oudere kinderen (1 jaar of ouder). Tevens zijn diarree en luieruitslag gemeld.

Krijgt u/uw kind veel last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Echter,

- **wanneer u of uw kind herhaaldelijk misselijk is, of**
- **wanneer de influenzasymptomen erger worden of de koorts blijft aanhouden**

**Neem dan direct contact op met uw arts.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke harde capsule bevat oseltamivir gelijk aan 30 mg oseltamivir.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
inhoud van de capsules: gepregelatiniseerd zetmeel, talk, povidon, natriumcroscarmellose en natriumstearylumaraat  
capsulehuls: gelatine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)  
drukinkt: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en FD en C Blauw 2 (indigokarmijn, E132).

### Hoe ziet Tamiflu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

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

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

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

**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 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 4722 333

**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 - 6 7039831

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}**

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

---

## Informatie voor de gebruiker

**Voor personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken**, waaronder zeer jonge kinderen, is er een vloeibaar geneesmiddel, *Tamiflu orale suspensie*.

Wanneer u een vloeibaar geneesmiddel nodig heeft, maar dit niet beschikbaar is, kan in de apotheek een suspensie worden gemaakt van Tamiflu capsules (zie *De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*). Deze apotheekbereiding is de voorkeursoptie.

Wanneer de apotheekbereiding niet beschikbaar is, kunt u thuis vloeibare Tamiflu maken van deze capsules.

De dosering is hetzelfde voor de behandeling of de preventie van griep. Het verschil is hoe vaak het wordt gegeven.

### De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu

- **Wanneer u de juiste capsule heeft** voor de benodigde dosis (een 30 mg of een 60 mg dosis), kunt u de capsule openmaken en de inhoud mengen met 1 theelepel (of minder) van een geschikt gezoet voedingsmiddel. Dit is doorgaans geschikt voor kinderen ouder dan 1 jaar. **Zie het bovenste deel van de instructies.**
- **Wanneer u kleinere doses nodig heeft**, omvat het maken van de vloeibare Tamiflu van capsules meer stappen. Dit is geschikt voor jongere kinderen en baby's: zij hebben meestal een Tamiflu dosis van minder dan 30 mg nodig. **Zie het onderste deel van de instructies.**



### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

**Om een 30 mg of 60 mg dosis te maken, heeft u het volgende nodig:**

- **Eén of twee 30 mg Tamiflu capsule(s)**
- **Een scherpe schaar**
- **Een kleine schaal**
- **Een theelepel (5 ml lepel)**
- **Water**
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van het poeder te maskeren.  
Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

### Stap 1: Controleer of de dosis correct is

Om de juiste hoeveelheid te vinden die gebruikt moet worden, zoek het gewicht van de patiënt op aan de linkerkant van de tabel. Kijk in de rechterkolom voor het juiste aantal capsules dat u nodig heeft om de patiënt één dosis te geven. Het aantal is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.

<b>30 mg dosis</b>	
<b>60 mg dosis</b>	

U dient alleen gebruik te maken van 30 mg capsules voor 30 mg en 60 mg doses. Probeer geen 45 mg of 75 mg doses te maken door de inhoud van 30 mg capsules te gebruiken. Gebruik in plaats daarvan de geschikte capsulegrootte.

Gewicht	Tamiflu dosis	Aantal capsules
t/m 15 kg	30 mg	1 capsule
15 kg t/m 23 kg	45 mg	<b>Gebruik geen 30 mg capsules</b>
23 kg t/m 40 kg	60 mg	2 capsules

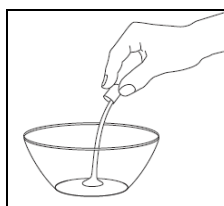
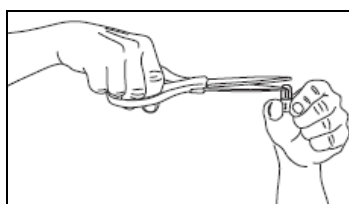
### Stap 2: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **30 mg capsule** rechtop boven een schaal en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar.

Giet al het poeder in de schaal.

Open een tweede capsule voor een 60 mg dosis. Giet al het poeder in de schaal.

Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.



### Stap 3: Zoet het poeder en geef de dosis

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan het poeder in de schaal.

Dit is om de bittere smaak van het Tamiflu poeder te maskeren.

Roer het mengsel goed.



**Geef de gehele inhoud** van de schaal direct aan de patiënt.

**Als een kleine hoeveelheid mengsel achterblijft** in de schaal, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat de patiënt alles opdrinken.

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.

### Baby's jonger dan 1 jaar

**Om een kleinere enkele dosis te maken, heeft u het volgende nodig:**

- **Eén 30 mg Tamiflu capsule**
- **Een scherpe schaar**
- **Twee kleine schalen** (gebruik aparte schalen voor elk kind)
- **Eén grote dispenser voor orale toediening** om water mee af te meten – een 5 of 10 ml dispenser
- **Eén kleine dispenser voor orale toediening** met een 0,1 ml schaalverdeling, om de dosis toe te dienen
- **Een theelepel (5 ml lepel)**

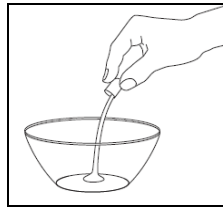
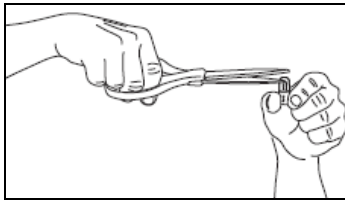
- **Water**
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren. Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

### Stap 1: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **30 mg capsule** rechtop boven één van de schalen en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar. Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.

Giet al het poeder in de schaal, ongeacht welke dosis u gaat maken.

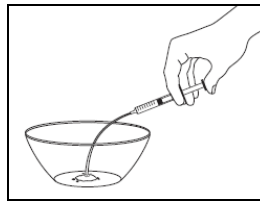
De hoeveelheid is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.



### Stap 2: Voeg water toe om het geneesmiddel te verdunnen

Gebruik de grote dispenser om **5 ml water** op te zuigen.

Voeg het water toe aan het poeder in de schaal.



Roer het mengsel met een theelepel voor ongeveer 2 minuten.



Maakt u zich geen zorgen als niet al het poeder oplost. Het onopgeloste poeder bestaat slechts uit niet-werkzame bestanddelen.

### Stap 3: Kies de juiste hoeveelheid voor het gewicht van uw kind

Zoek het gewicht van het kind aan de linkerkant van de tabel.

De rechterkolom van de tabel toont hoeveel van het vloeibare mengsel u moet opzuigen.

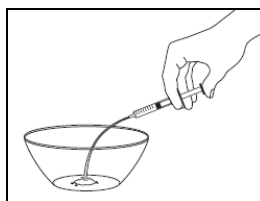


### Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)

Gewicht van het kind (dichtstbijzijnde)	Hoeveel mengsel opzuigen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg of meer	5,0 ml

#### Stap 4: Zuig het vloeibare mengsel op

Zorg dat u een dispenser heeft van de geschikte grootte.  
Zuig de juiste hoeveelheid vloeibaar mengsel op vanuit de eerste schaal.  
Zuig het voorzichtig op zodat er geen luchtbellen in komen.  
Spuit voorzichtig de juiste dosis in de tweede schaal.



#### Stap 5: Zoet het mengsel en geef dit aan het kind

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan de tweede schaal.  
Dit is om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren.  
Meng het zoete voedingsmiddel goed met de vloeibare Tamiflu.



**Geef de volledige inhoud** van de tweede schaal (vloeibare Tamiflu met zoet voedingsmiddel) direct aan het kind.

**Als er iets achterblijft in de tweede schaal**, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat het kind alles opdrinken. Voor kinderen die niet in staat zijn om uit de schaal te drinken, voer ze met een lepel of gebruik een fles om het restje van het mengsel te geven.

Geef het kind iets te drinken.

**Gooi alle ongebruikte vloeistof uit de eerste schaal weg.**

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

**Patiënten die niet in staat zijn om capsules te slikken:**

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

**Dispensers voor orale toediening** (orale spuiten) met het juiste volume en de juiste verdeling dienen te worden gegeven voor de toediening van de apotheekbereiding en voor de procedures in de thuisbereiding. In beide gevallen dient bij voorkeur het correcte volume op de dispensers te worden gemarkeerd. Voor thuisbereiding moeten aparte dispensers worden meegeleverd om het juiste volume water mee te kunnen opzuigen en om de juiste hoeveelheid Tamiflu-watmengsel mee te kunnen afmeten. Om 5,0 ml water te kunnen afmeten, moeten dispensers van 5 ml of 10 ml worden gebruikt.

De juiste grootte van de dispenser voor het afmeten van het juiste volume Tamiflu suspensie (6 mg/ml) staat hieronder.

**Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)**

<b>Tamiflu dosis</b>	<b>Hoeveelheid Tamiflu suspensie</b>	<b>Grootte van de te gebruiken dispenser (0,1 ml schaalverdeling)</b>
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (of 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Tamiflu 45 mg harde capsules oseltamivir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Tamiflu wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) om **griep (influenza) te behandelen**. Het kan worden gebruikt wanneer u griepsymptomen heeft en het bekend is dat het griepvirus circuleert onder de bevolking.
- Tamiflu kan ook worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's ouder dan 1 jaar om **griep te voorkomen**. Dit wordt van geval tot geval bekeken – bijvoorbeeld als u contact heeft gehad met iemand die griep heeft.
- Tamiflu kan worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) als **een preventieve behandeling** in uitzonderlijke omstandigheden – bijvoorbeeld als er een wereldwijde griepepidemie (*griepandemie*) heerst en de seizoensgebonden griepvaccinatie mogelijk niet voldoende bescherming biedt.

Tamiflu bevat *oseltamivir*, dit behoort tot een groep geneesmiddelen, *neuraminidaseremmers* genoemd. Deze geneesmiddelen voorkomen de verspreiding van het griepvirus in uw lichaam. Ze helpen de symptomen van de griepvirusinfectie te verlichten of te voorkomen.

Influenza, meestal griep genoemd, is een infectie veroorzaakt door een virus. De verschijnselen van griep bestaan meestal uit een plotselinge koorts (meer dan 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijn, spierpijn en extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (*epidemieën*) wanneer griepvirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten epidemische perioden worden griepachtige symptomen meestal veroorzaakt door een ander type ziekte.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts als dit voor u geldt. Neem Tamiflu niet in.**

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de behandelend arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere geneesmiddelen**.
- als u **nierproblemen** heeft. Als dit het geval is moet mogelijk uw dosis worden aangepast.
- als u een **ernstige medische aandoening** heeft, die mogelijk een directe opname in het ziekenhuis vereist.
- als uw **immuunsysteem** niet goed werkt.
- als u een **chronische hart- of ademhalingsaandoening** heeft.

Tijdens de behandeling met Tamiflu, **vertel het een arts direct**:

- als u veranderingen waarneemt in gedrag of gemoedstoestand (*neuropsychiatrische bijwerkingen*), met name bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit kunnen verschijnselen zijn van zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen.

### **Tamiflu is geen griepvaccin (grieprik)**

Tamiflu is geen vaccin: het behandelt de infectie of voorkomt de verspreiding van het griepvirus. Een vaccin geeft u antilichamen tegen het virus. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet en beide kunnen aan u worden voorgeschreven door uw arts.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tamiflu nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

De volgende geneesmiddelen zijn vooral belangrijk:

- chloorpropamide (voor de behandeling van diabetes)
- methotrexaat (voor de behandeling van bv. reumatoïde artritis)
- fenylbutazon (voor de behandeling van pijn en ontsteking)
- probenecide (voor de behandeling van jicht)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De effecten op baby's die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu zo snel mogelijk in, idealiter binnen twee dagen nadat de griepsymptomen zijn begonnen.

### **De aanbevolen doseringen**

**Voor de behandeling van griep**, neem twee doses per dag. Het is gewoonlijk het makkelijkst om één dosis 's morgens en één dosis 's avonds te nemen. **Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt**, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

**Voor de preventie van griep of na blootstelling aan een besmet persoon**, neem één dosis per dag, gedurende 10 dagen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

In speciale situaties, zoals een wijdverspreide griep of bij patiënten met een zwak immuunsysteem, zal de behandeling 6 tot 12 weken kunnen duren.

**De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.** U moet de hoeveelheid orale capsules of suspensie innemen die door uw arts is voorgeschreven.

#### Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg en t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg en t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Baby's jonger dan 1 jaar (0 tot 12 maanden)

De beslissing om Tamiflu te geven aan baby's jonger dan 1 jaar om griep te voorkomen tijdens een grieppandemie moet genomen worden door een arts na overweging van de mogelijke voordelen en risico's voor het kind.

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
3 kg t/m 10+ kg	3 mg per kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	3 mg per kg, eenmaal daags

*mg per kg = mg voor elke kilogram lichaamsgewicht van de baby. Bijvoorbeeld: Als een baby van 6 maanden 8 kg weegt, is de dosis  $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg per kg} = 24 \text{ mg}$ .*

#### Wijze van toediening

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

Tamiflu kan met of zonder voedsel worden ingenomen, hoewel de inname met voedsel de kans op misselijkheid of braken kan verkleinen.

**Personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken** kunnen een vloeibaar geneesmiddel gebruiken, *Tamiflu orale suspensie*. Wanneer u Tamiflu orale suspensie nodig heeft, maar deze niet beschikbaar is bij uw apotheek, kunt u van de capsules een vloeibare vorm van Tamiflu maken. **Zie De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu** onderaan de bijsluiters.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Tamiflu en neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. In de meeste gevallen van overdosering hebben gebruikers geen bijwerkingen gemeld. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, waren deze vergelijkbaar met de bijwerkingen na het innemen van normale doses, zoals vermeld in rubriek 4.

Overdosering werd vaker gemeld wanneer Tamiflu aan kinderen werd gegeven dan aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu suspensie voor kinderen en de toediening van Tamiflu capsules of Tamiflu suspensie aan kinderen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Er zijn geen bijwerkingen wanneer u stopt met Tamiflu. Maar als Tamiflu eerder wordt gestopt dan uw arts u heeft verteld, kunnen de griepsymptomen terugkomen. Maak altijd de kuur af die uw arts u heeft voorgeschreven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Veel van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld, kunnen ook worden veroorzaakt door influenza.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir:

- Anafylactische en anafylactoïde reacties: ernstige allergische reacties, met zwelling van het gezicht en de huid, jeukende uitslag, lage bloeddruk en problemen met ademen
- Leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht): gele verkleuring van de huid en het oogwit, verandering van kleur van de ontlasting en veranderingen in gedrag
- Angioneurotisch oedeem: plotseling opkomen van ernstige huidzwelling voornamelijk in het hoofd- en nekgebied, waaronder de ogen en tong, met daarbij ademhalingsproblemen
- Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse: gecompliceerde, mogelijk levensbedreigende allergische reactie, ernstige ontsteking van de opperhuid en mogelijk ook de onderhuid, beginnend met koorts, zere keel en vermoeidheid, huiduitslag die kan verergeren tot blaren, vervellen, verlies van grotere stukken huid, mogelijke problemen met ademen en lage bloeddruk
- Gastro-intestinale bloeding: langdurig bloeden van de dikke darm of braken van bloed
- Neuropsychiatrische aandoeningen, zoals hieronder beschreven.

#### **Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, zoek dan direct medische hulp.**

De meest frequent (zeer vaak en vaak) gemelde bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid of braken, maagpijn, maagklachten, hoofdpijn en pijn. Deze bijwerkingen treden meestal na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

#### **Zeldzame maar ernstige bijwerkingen: zoek direct medische hulp**

*(Deze komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

Tijdens de behandeling met Tamiflu zijn zeldzame bijwerkingen gemeld waaronder

- Stuiptrekkingen (convulsies) en delirium met bewustzijnsverandering
- Verwarring, afwijkend gedrag
- Waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries

Deze bijwerkingen zijn voornamelijk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Vaak begonnen ze plotseling en verdwenen ze snel. In een klein aantal gevallen leidde dit tot zelfverwonding, soms met fatale afloop. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

- Patiënten, met name kinderen en jongeren tot 18 jaar, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op gedragsveranderingen zoals hierboven beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, met name bij jongere personen, zoek dan direct medische hulp.**

## **Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder**

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoofdpijn
- Misselijkheid.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Bronchitis
- Koortslip (virus)
- Hoest
- Duizeligheid
- Koorts
- Pijn
- Pijn in de ledematen
- Loopneus
- Slaapproblemen
- Zere keel
- Maagpijn
- Vermoeidheid
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten)
- Maagklachten
- Braken.

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Allergische reacties
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hartritmeafwijkingen
- Mild tot ernstig verstoorde leverfunctie
- Huidreacties (ontsteking van de huid, rode en jeukende uitslag, schilferende huid).

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Gezichtsstoornissen.



## **Kinderen van 1 t/m 12 jaar**

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoest
- Verstopte neus
- Braken.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Conjunctivitis (rode ogen, afscheiding uit het oog of oogpijn)
- Oorontsteking en andere oorproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Loopneus
- Maagpijn
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Maagklachten.

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Huidontsteking
- Trommelvliesandoening.

## **Baby's jonger dan 1 jaar**

De gemelde bijwerkingen bij baby's van 0 tot 12 maanden zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die zijn gemeld bij oudere kinderen (1 jaar of ouder). Tevens zijn diarree en luieruitslag gemeld.

Krijgt u/uw kind veel last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. Echter,

- **wanneer u of uw kind herhaaldelijk misselijk is, of**
- **wanneer de influenzasymptomen erger worden of de koorts blijft aanhouden**

**Neem dan direct contact op met uw arts.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke harde capsule bevat oseltamivir gelijk aan 45 mg oseltamivir.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
inhoud van de capsules: gepregelatiniseerd zetmeel, talk, povidon, natriumcroscarmellose en natriumstearylumaraat  
capsulehuls: gelatine, zwart ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)  
drukkinkt: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en FD en C Blauw 2 (indigokarmijn, E132).

### Hoe ziet Tamiflu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

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

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

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**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 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 4722 333

**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 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}**

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

---

## Informatie voor de gebruiker

**Voor personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken**, waaronder zeer jonge kinderen, is er een vloeibaar geneesmiddel, *Tamiflu orale suspensie*.

Wanneer u een vloeibaar geneesmiddel nodig heeft, maar dit niet beschikbaar is, kan in de apotheek een suspensie worden gemaakt van Tamiflu capsules (zie *De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*). Deze apotheekbereiding is de voorkeursoptie.

Wanneer de apotheekbereiding niet beschikbaar is, kunt u thuis vloeibare Tamiflu maken van deze capsules.

De dosering is hetzelfde voor de behandeling of de preventie van griep. Het verschil is hoe vaak het wordt gegeven.

### De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu

- **Wanneer u de juiste capsule heeft** voor de benodigde dosis (een 45 mg dosis), kunt u de capsule openmaken en de inhoud mengen met 1 theelepel (of minder) van een geschikt gezoet voedingsmiddel. Dit is doorgaans geschikt voor kinderen ouder dan 1 jaar. **Zie het bovenste deel van de instructies.**
- **Wanneer u kleinere doses nodig heeft**, omvat het maken van de vloeibare Tamiflu van capsules meer stappen. Dit is geschikt voor jongere, lichtere kinderen en baby's: zij hebben meestal een Tamiflu dosis van minder dan 45 mg nodig. **Zie het onderste deel van de instructies.**

### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

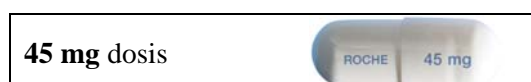
**Om een 45 mg dosis te maken, heeft u het volgende nodig:**

- **Eén 45 mg Tamiflu capsule**
- **Een scherpe schaar**
- **Een kleine schaal**
- **Een theelepel (5 ml lepel)**
- **Water**
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van het poeder te maskeren.  
Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

### Stap 1: Controleer of de dosis correct is

Om de juiste hoeveelheid te vinden die gebruikt moet worden, zoek het gewicht van de patiënt op aan de linkerkant van de tabel.

Kijk in de rechterkolom voor het juiste aantal capsules dat u nodig heeft om de patiënt één dosis te geven. Het aantal is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.



U dient alleen gebruik te maken van 45 mg capsules voor 45 mg doses. Probeer geen 30 mg, 60 mg of 75 mg doses te maken door de inhoud van 45 mg capsules te gebruiken. Gebruik in plaats daarvan de geschikte capsulegrootte.

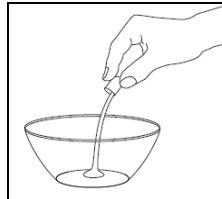
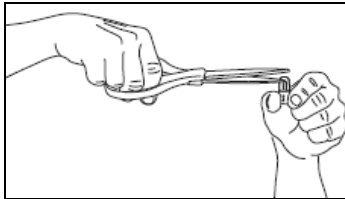
Gewicht	Tamiflu dosis	Aantal capsules
t/m 15 kg	30 mg	<b>Gebruik geen 45 mg capsules</b>
15 kg t/m 23 kg	45 mg	1 capsule
23 kg t/m 40 kg	60 mg	<b>Gebruik geen 45 mg capsules</b>

### Stap 2: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **45 mg capsule** rechtop boven een schaal en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar.

Giet al het poeder in de schaal.

Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.

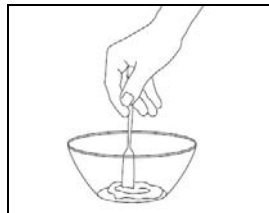
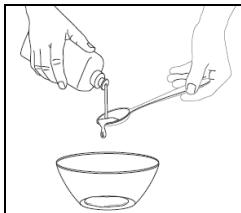


### Stap 3: Zoet het poeder en geef de dosis

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan het poeder in de schaal.

Dit is om de bittere smaak van het Tamiflu poeder te maskeren.

Roer het mengsel goed.



**Geef de gehele inhoud** van de schaal direct aan de patiënt.

**Als een kleine hoeveelheid mengsel achterblijft** in de schaal, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat de patiënt alles opdrinken.

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.

### Baby's jonger dan 1 jaar

Om een kleinere enkele dosis te maken, heeft u het volgende nodig:

- **Eén 45 mg Tamiflu capsule**
- **Een scherpe schaar**
- **Twee kleine schalen**  
(gebruik aparte schalen voor elk kind)
- **Eén grote dispenser voor orale toediening** om water mee af te meten – een 5 of 10 ml dispenser
- **Eén kleine dispenser voor orale toediening** met een 0,1 ml schaalverdeling, om de dosis toe te dienen
- **Een theelepel (5 ml lepel)**
- **Water**

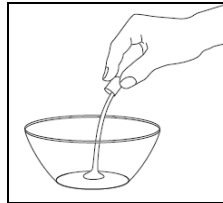
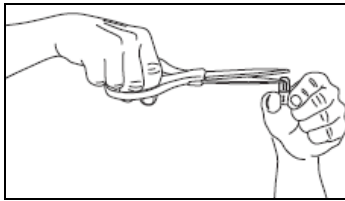
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren. Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

### Stap 1: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **45 mg capsule** rechtop boven één van de schalen en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar. Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.

Giet al het poeder in de schaal, ongeacht welke dosis u gaat maken.

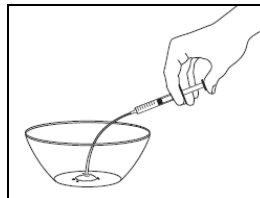
De hoeveelheid is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.



### Stap 2: Voeg water toe om het geneesmiddel te verdunnen

Gebruik de grote dispenser om **7,5 ml water** op te zuigen.

Voeg het water toe aan het poeder in de schaal.



Roer het mengsel met een theelepel voor ongeveer 2 minuten.



Maakt u zich geen zorgen als niet al het poeder oplost. Het onopgeloste poeder bestaat slechts uit niet-werkzame bestanddelen.

### Stap 3: Kies de juiste hoeveelheid voor het gewicht van uw kind

Zoek het gewicht van het kind aan de linkerkant van de tabel.

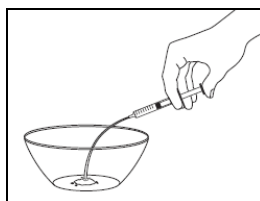
De rechterkolom van de tabel toont hoeveel van het vloeibare mengsel u moet opzuigen.

### Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)

Gewicht van het kind (dichtstbijzijnde)	Hoeveel mengsel opzuigen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg of meer	5,0 ml

#### Stap 4: Zuig het vloeibare mengsel op

Zorg dat u een dispenser heeft van de geschikte grootte.  
Zuig de juiste hoeveelheid vloeibaar mengsel op vanuit de eerste schaal.  
Zuig het voorzichtig op zodat er geen luchtbellen inkomen.  
Spuit voorzichtig de juiste dosis in de tweede schaal.



#### Stap 5: Zoet het mengsel en geef dit aan het kind

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan de tweede schaal.  
Dit is om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren.  
Meng het zoete voedingsmiddel goed met de vloeibare Tamiflu.



**Geef de volledige inhoud** van de tweede schaal (vloeibare Tamiflu met zoet voedingsmiddel) direct aan het kind.

**Als er iets achterblijft in de tweede schaal**, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat het kind alles opdrinken. Voor kinderen die niet in staat zijn om uit de schaal te drinken, voer ze met een lepel of gebruik een fles om het restje van het mengsel te geven.

Geef het kind iets te drinken.

**Gooi alle ongebruikte vloeistof uit de eerste schaal weg.**

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.



---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

**Patiënten die niet in staat zijn om capsules te slikken:**

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

**Dispensers voor orale toediening** (orale spuiten) met het juiste volume en de juiste verdeling dienen te worden gegeven voor de toediening van de apotheekbereiding en voor de procedures in de thuisbereiding. In beide gevallen dient bij voorkeur het correcte volume op de dispensers te worden gemarkeerd. Voor thuisbereiding, moeten aparte dispensers worden meegeleverd om het juiste volume water mee te kunnen opzuigen en om de juiste hoeveelheid Tamiflu-watmengsel mee te kunnen afmeten. Om 5,0 ml water te kunnen afmeten, moeten dispensers van 5 ml of 10 ml worden gebruikt.

De juiste grootte van de dispenser voor het afmeten van het juiste volume Tamiflu suspensie (6 mg/ml) staat hieronder.

**Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)**

<b>Tamiflu dosis</b>	<b>Hoeveelheid Tamiflu suspensie</b>	<b>Grootte van de te gebruiken dispenser (0,1 ml schaalverdeling)</b>
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (of 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Tamiflu 75 mg harde capsules oseltamivir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Tamiflu wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) om **griep (influenza) te behandelen**. Het kan worden gebruikt wanneer u griepsymptomen heeft en het bekend is dat het griepvirus circuleert onder de bevolking.
- Tamiflu kan ook worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's ouder dan 1 jaar om **griep te voorkomen**. Dit wordt van geval tot geval bekeken – bijvoorbeeld als u contact heeft gehad met iemand die griep heeft.
- Tamiflu kan worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) als **een preventieve behandeling** in uitzonderlijke omstandigheden – bijvoorbeeld als er een wereldwijde griepepidemie (*griepandemie*) heerst en de seizoensgebonden griepvaccinatie mogelijk niet voldoende bescherming biedt.

Tamiflu bevat *oseltamivir*, dit behoort tot een groep geneesmiddelen, *neuraminidaseremmers* genoemd. Deze geneesmiddelen voorkomen de verspreiding van het griepvirus in uw lichaam. Ze helpen de symptomen van de griepvirusinfectie te verlichten of te voorkomen.

Influenza, meestal griep genoemd, is een infectie veroorzaakt door een virus. De verschijnselen van griep bestaan meestal uit een plotselinge koorts (meer dan 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijn, spierpijn en extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (*epidemieën*) wanneer griepvirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten epidemische perioden worden griepachtige symptomen meestal veroorzaakt door een ander type ziekte.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts als dit voor u geldt. Neem Tamiflu niet in.**

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de behandelend arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere geneesmiddelen**.
- als u **nierproblemen** heeft. Als dit het geval is moet mogelijk uw dosis worden aangepast.
- als u een **ernstige medische aandoening** heeft, die mogelijk een directe opname in het ziekenhuis vereist.
- als uw **immuunsysteem** niet goed werkt.
- als u een **chronische hart- of ademhalingsaandoening** heeft.

Tijdens de behandeling met Tamiflu, **vertel het een arts direct:**

- als u veranderingen waarneemt in gedrag of gemoedstoestand (*neuropsychiatrische bijwerkingen*), met name bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit kunnen verschijnselen zijn van zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen.

### **Tamiflu is geen griepvaccin (grieprik)**

Tamiflu is geen vaccin: het behandelt de infectie of voorkomt de verspreiding van het griepvirus. Een vaccin geeft u antilichamen tegen het virus. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet en beide kunnen aan u worden voorgeschreven door uw arts.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tamiflu nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

De volgende geneesmiddelen zijn vooral belangrijk:

- chloorpropamide (voor de behandeling van diabetes)
- methotrexaat (voor de behandeling van bv. reumatoïde artritis)
- fenylobutazon (voor de behandeling van pijn en ontsteking)
- probenecide (voor de behandeling van jicht)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De effecten op baby's die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem Tamiflu zo snel mogelijk in, idealiter binnen twee dagen nadat de griepsymptomen zijn begonnen.

### **De aanbevolen doseringen**

**Voor de behandeling van griep**, neem twee doses per dag. Het is gewoonlijk het makkelijkst om één dosis 's morgens en één dosis 's avonds te nemen. **Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt**, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

**Voor de preventie van griep of na blootstelling aan een besmet persoon**, neem één dosis per dag, gedurende 10 dagen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

In speciale situaties, zoals een wijdverspreide griep of bij patiënten met een zwak immuunsysteem, zal de behandeling 6 tot 12 weken kunnen duren.

**De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.** U moet de hoeveelheid orale capsules of suspensie innemen die door uw arts is voorgeschreven.

#### Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg en t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg en t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg capsule plus een 45 mg capsule*

#### Baby's jonger dan 1 jaar (0 tot 12 maanden)

De beslissing om Tamiflu te geven aan baby's jonger dan 1 jaar om griep te voorkomen tijdens een grieppandemie moet genomen worden door een arts na overweging van de mogelijke voordelen en risico's voor het kind.

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis voor 5 dagen	Grieppreventie: dosis voor 10 dagen
3 kg t/m 10+ kg	3 mg per kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	3 mg per kg, eenmaal daags

*mg per kg = mg voor elke kilogram lichaamsgewicht van de baby. Bijvoorbeeld: Als een baby van 6 maanden 8 kg weegt, is de dosis  $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg per kg} = 24 \text{ mg}$ .*

#### Wijze van toediening

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

Tamiflu kan met of zonder voedsel worden ingenomen, hoewel de inname met voedsel de kans op misselijkheid of braken kan verkleinen.

**Personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken** kunnen een vloeibaar geneesmiddel gebruiken, *Tamiflu orale suspensie*. Wanneer u Tamiflu orale suspensie nodig heeft, maar deze niet beschikbaar is bij uw apotheek, kunt u van de capsules een vloeibare vorm van Tamiflu maken. **Zie De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu** onderaan de bijsluiters.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Tamiflu en neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. In de meeste gevallen van overdosering hebben gebruikers geen bijwerkingen gemeld. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, waren deze vergelijkbaar met de bijwerkingen na het innemen van normale doses, zoals vermeld in rubriek 4.

Overdosering werd vaker gemeld wanneer Tamiflu aan kinderen werd gegeven dan aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu suspensie voor kinderen en de toediening van Tamiflu capsules of Tamiflu suspensie aan kinderen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Er zijn geen bijwerkingen wanneer u stopt met Tamiflu. Maar als Tamiflu eerder wordt gestopt dan uw arts u heeft verteld, kunnen de griepsymptomen terugkomen. Maak altijd de kuur af die uw arts u heeft voorgeschreven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Veel van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld, kunnen ook worden veroorzaakt door influenza.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir:

- Anafylactische en anafylactoïde reacties: ernstige allergische reacties, met zwelling van het gezicht en de huid, jeukende uitslag, lage bloeddruk en problemen met ademen
- Leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht): gele verkleuring van de huid en het oogwit, verandering van kleur van de ontlasting en veranderingen in gedrag
- Angioneurotisch oedeem: plotseling opkomen van ernstige huidzwelling voornamelijk in het hoofd- en nekgebied, waaronder de ogen en tong, met daarbij ademhalingsproblemen
- Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse: gecompliceerde, mogelijk levensbedreigende allergische reactie, ernstige ontsteking van de opperhuid en mogelijk ook de onderhuid, beginnend met koorts, zere keel en vermoeidheid, huiduitslag die kan verergeren tot blaren, vervellen, verlies van grotere stukken huid, mogelijke problemen met ademen en lage bloeddruk
- Gastro-intestinale bloeding: langdurig bloeden van de dikke darm of braken van bloed
- Neuropsychiatrische aandoeningen, zoals hieronder beschreven.

#### **Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, zoek dan direct medische hulp.**

De meest frequent (zeer vaak en vaak) gemelde bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid of braken, maagpijn, maagklachten, hoofdpijn en pijn. Deze bijwerkingen treden meestal na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

#### **Zeldzame maar ernstige bijwerkingen: zoek direct medische hulp**

*(Deze komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

Tijdens de behandeling met Tamiflu zijn zeldzame bijwerkingen gemeld waaronder

- Stuiptrekkingen (convulsies) en delirium met bewustzijnsverandering
- Verwarring, afwijkend gedrag
- Waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries

Deze bijwerkingen zijn voornamelijk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Vaak begonnen ze plotseling en verdwenen ze snel. In een klein aantal gevallen leidde dit tot zelfverwonding, soms met fatale afloop. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

- Patiënten, met name kinderen en jongeren tot 18 jaar, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op gedragsveranderingen zoals hierboven beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, met name bij jongere personen, zoek dan direct medische hulp.**

### **Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoofdpijn
- Misselijkheid.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Bronchitis
- Koortslip (virus)
- Hoest
- Duizeligheid
- Koorts
- Pijn
- Pijn in de ledematen
- Loopneus
- Slaapproblemen
- Zere keel
- Maagpijn
- Vermoeidheid
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten)
- Maagklachten
- Braken.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Allergische reacties
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hartritmeafwijkingen
- Mild tot ernstig verstoorde leverfunctie
- Huidreacties (ontsteking van de huid, rode en jeukende uitslag, schilferende huid).

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Gezichtsstoornissen.

## Kinderen van 1 t/m 12 jaar

### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoest
- Verstopte neus
- Braken.

### Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Conjunctivitis (rode ogen, afscheiding uit het oog of oogpijn)
- Oorontsteking en andere oorproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Loopneus
- Maagpijn
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Maagklachten.

### Soms voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Huidontsteking
- Trommelvliesandoening.

### Baby's jonger dan 1 jaar

De gemelde bijwerkingen bij baby's van 0 tot 12 maanden zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die zijn gemeld bij oudere kinderen (1 jaar of ouder). Tevens zijn diarree en luierslag gemeld.

Krijgt u/uw kind veel last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. Echter,

- **wanneer u of uw kind herhaaldelijk misselijk is, of**
- **wanneer de influenzasymptomen erger worden of de koorts blijft aanhouden**

**Neem dan direct contact op met uw arts.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke harde capsule bevat oseltamivir gelijk aan 75 mg oseltamivir
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
inhoud van de capsules: gepregelatiniseerd zetmeel, talk, povidon, natriumcroscarmellose en natriumstearylumaraat  
capsulehuls: gelatine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) en titaniumdioxide (E171)  
drukinkt: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en FD en C Blauw 2 (indigokarmijn E132).

### Hoe ziet Tamiflu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

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

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

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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



**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 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 4722 333

**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 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}**

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

---

## Informatie voor de gebruiker

**Voor personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken**, waaronder zeer jonge kinderen, is er een vloeibaar geneesmiddel, *Tamiflu orale suspensie*.

Wanneer u een vloeibaar geneesmiddel nodig heeft, maar dit niet beschikbaar is, kan in de apotheek een suspensie worden gemaakt van Tamiflu capsules (zie *De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*). Deze apotheekbereiding is de voorkeursoptie.

Wanneer de apotheekbereiding niet beschikbaar is, kunt u thuis vloeibare Tamiflu maken van deze capsules.

De dosering is hetzelfde voor de behandeling of de preventie van griep. Het verschil is hoe vaak het wordt gegeven.

### De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu

- **Wanneer u de juiste capsule heeft** voor de benodigde dosis (een 75 mg dosis), kunt u de capsule openmaken en de inhoud mengen met 1 theelepel (of minder) van een geschikt gezoet voedingsmiddel. Dit is doorgaans geschikt voor kinderen ouder dan 1 jaar. **Zie het bovenste deel van de instructies.**
- **Wanneer u kleinere doses nodig heeft**, omvat het maken van de vloeibare Tamiflu van capsules meer stappen. Dit is geschikt voor jongere kinderen en baby's: zij hebben meestal een Tamiflu dosis van minder dan 30 mg nodig. **Zie het onderste deel van de instructies.**

### Volwassenen, jongeren van 13 jaar en ouder en kinderen die meer dan 40 kg wegen

#### Om een 75 mg dosis te maken, heeft u het volgende nodig:

- Eén 75 mg Tamiflu capsule
- Een scherpe schaar
- Een kleine schaal
- Een theelepel (5 ml lepel)
- Water
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van het poeder te maskeren. Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

#### Stap 1: Controleer of de dosis correct is

Om de juiste hoeveelheid te vinden die gebruikt moet worden, zoek het gewicht van de patiënt op aan de linkerkant van de tabel.

Kijk in de rechterkolom voor het juiste aantal capsules dat u nodig heeft om de patiënt één dosis te geven. Het aantal is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.



U dient alleen gebruik te maken van 75 mg capsules voor 75 mg doses. Probeer geen 75 mg dosis te maken door de inhoud van 30 mg of 45 mg capsules te gebruiken.

Gewicht	Tamiflu dosis	Aantal capsules
Meer dan 40 kg	75 mg	1 capsule

### Niet voor kinderen die minder dan 40 kg wegen

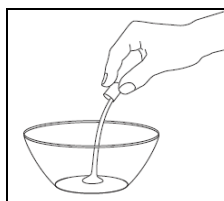
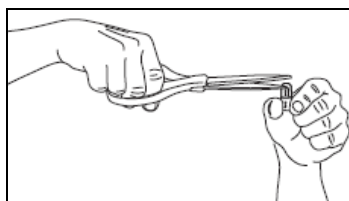
U dient een dosis van minder dan 75 mg te bereiden voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Zie hieronder.

#### Stap 2: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **75 mg capsule** rechtop boven een schaal en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar.

Giet al het poeder in de schaal.

Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.



#### Stap 3: Zoet het poeder en geef de dosis

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan het poeder in de schaal.

Dit is om de bittere smaak van het Tamiflu poeder te maskeren.

Roer het mengsel goed.



**Geef de gehele inhoud** van de schaal direct aan de patiënt.

**Als een kleine hoeveelheid mengsel achterblijft** in de schaal, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat de patiënt alles opdrinken.

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.

#### Baby's jonger dan 1 jaar en kinderen die minder dan 40 kg wegen

Om een kleinere enkele dosis te maken, heeft u het volgende nodig:

- **Eén 75 mg Tamiflu capsule**
- **Een scherpe schaar**
- **Twee kleine schalen**
- **Eén grote dispenser voor orale toediening** om water mee af te meten – een 5 of 10 ml dispenser
- **Eén kleine dispenser voor orale toediening** met een 0,1 ml schaalverdeling, om de dosis toe te dienen
- **Een theelepel (5 ml lepel)**
- **Water**

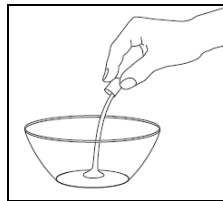
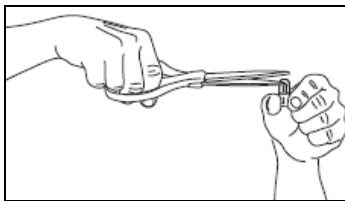
- **Zoet voedingsmiddel** om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren. Voorbeelden zijn: chocolade- of kersensiroop, en dessertsauzen, zoals karamel- of toffeesaus. Of u kunt suikerwater maken: meng een theelepel water met driekwart (3/4) van een theelepel suiker.

### Stap 1: Giet al het poeder in een schaal

Houd een **75 mg capsule** rechtop boven één van de schalen en knip voorzichtig het ronde uiteinde eraf met een schaar. Wees voorzichtig met het poeder, omdat het uw huid en ogen kan irriteren.

Giet al het poeder in de schaal, ongeacht welke dosis u gaat maken.

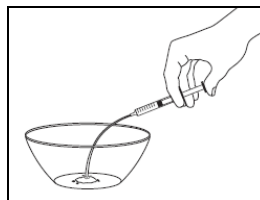
De hoeveelheid is hetzelfde voor zowel de behandeling als de preventie van griep.



### Stap 2: Voeg water toe om het geneesmiddel te verdunnen

Gebruik de grote dispenser om **12,5 ml** water op te zuigen.

Voeg het water toe aan het poeder in de schaal.



Roer het mengsel met een theelepel voor ongeveer 2 minuten.



Maakt u zich geen zorgen als niet al het poeder oplost. Het onopgeloste poeder bestaat slechts uit niet-werkzame bestanddelen.

### Stap 3: Kies de juiste hoeveelheid voor het gewicht van uw kind

Zoek het gewicht van het kind aan de linkerkant van de tabel.

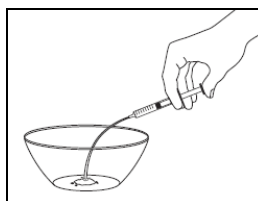
De rechterkolom van de tabel toont hoeveel van het vloeibare mengsel u moet opzuigen.

### Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)

Gewicht van het kind (dichtstbijzijnde)	Hoeveel mengsel opzuigen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg of meer	5,0 ml

#### Stap 4: Zuig het vloeibare mengsel op

Zorg dat u een dispenser heeft van de geschikte grootte.  
Zuig de juiste hoeveelheid vloeibaar mengsel op vanuit de eerste schaal.  
Zuig het voorzichtig op zodat er geen luchtbellen inkomen.  
Spuit voorzichtig de juiste dosis in de tweede schaal.



#### Stap 5: Zoet het mengsel en geef dit aan het kind

Voeg een kleine hoeveelheid – niet meer dan een theelepel – van een zoet voedingsmiddel toe aan de tweede schaal.  
Dit is om de bittere smaak van de Tamiflu te maskeren.  
Meng het zoete voedingsmiddel goed met de vloeibare Tamiflu.



**Geef de volledige inhoud** van de tweede schaal (vloeibare Tamiflu met zoet voedingsmiddel) direct aan het kind.

**Als er iets achterblijft in de tweede schaal**, spoel de schaal om met een kleine hoeveelheid water en laat het kind alles opdrinken. Voor kinderen die niet in staat zijn om uit de schaal te drinken, voer ze met een lepel of gebruik een fles om het restje van het mengsel te geven.

Geef het kind iets te drinken.

**Gooi alle ongebruikte vloeistof uit de eerste schaal weg.**

Herhaal deze procedure iedere keer dat u het geneesmiddel moet geven.

-----

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

**Patiënten die niet in staat zijn om capsules te slikken:**

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

**Dispensers voor orale toediening** (orale spuiten) met het juiste volume en de juiste verdeling dienen te worden gegeven voor de toediening van de apotheekbereiding en voor de procedures in de thuisbereiding. In beide gevallen dient bij voorkeur het correcte volume op de dispensers te worden gemarkeerd. Voor thuisbereiding moeten aparte dispensers worden meegeleverd om het juiste volume water mee te kunnen opzuigen en om de juiste hoeveelheid Tamiflu-watmengsel mee te kunnen afmeten. Om 12,5 ml water te kunnen afmeten, moeten dispensers van 10 ml worden gebruikt.

De juiste grootte van de dispenser voor het afmeten van het juiste volume Tamiflu suspensie (6 mg/ml) staat hieronder.

**Baby's jonger dan 1 jaar (waaronder voldragen pasgeborenen)**

<b>Tamiflu dosis</b>	<b>Hoeveelheid Tamiflu suspensie</b>	<b>Grootte van de te gebruiken dispenser (0,1 ml schaalverdeling)</b>
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (of 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (of 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

**Kinderen ouder dan 1 jaar, die minder dan 40 kg wegen**

<b>Tamiflu dosis</b>	<b>Hoeveelheid Tamiflu suspensie</b>	<b>Grootte van de te gebruiken dispenser (0,1 ml schaalverdeling)</b>
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (of 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie oseltamivir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Tamiflu wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) om **griep (influenza) te behandelen**. Het kan worden gebruikt wanneer u griepsymptomen heeft en het bekend is dat het griepvirus circuleert onder de bevolking.
- Tamiflu kan ook worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's ouder dan 1 jaar om **griep te voorkomen**. Dit wordt van geval tot geval bekeken – bijvoorbeeld als u contact heeft gehad met iemand die griep heeft.
- Tamiflu kan worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) als **een preventieve behandeling** in uitzonderlijke omstandigheden – bijvoorbeeld als er een wereldwijde griepepidemie (*griepandemie*) heerst en de seizoensgebonden griepvaccinatie mogelijk niet voldoende bescherming biedt.

Tamiflu bevat *oseltamivir*, dit behoort tot een groep geneesmiddelen, *neuraminidaseremmers* genoemd. Deze geneesmiddelen voorkomen de verspreiding van het griepvirus in uw lichaam. Ze helpen de symptomen van de griepvirusinfectie te verlichten of te voorkomen.

Influenza, meestal griep genoemd, is een infectie veroorzaakt door een virus. De verschijnselen van griep bestaan meestal uit een plotselinge koorts (meer dan 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijn, spierpijn en extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (*epidemieën*) wanneer griepvirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten epidemische perioden worden griepachtige symptomen meestal veroorzaakt door een ander type ziekte.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts als dit voor u geldt. Neem Tamiflu niet in.**



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de behandelend arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere geneesmiddelen**.
- als u **nierproblemen** heeft. Als dit het geval is moet mogelijk uw dosis worden aangepast.
- als u een **ernstige medische aandoening** heeft, die mogelijk een directe opname in het ziekenhuis vereist.
- als uw **immuunsysteem** niet goed werkt.
- als u een **chronische hart- of ademhalingsaandoening** heeft.

Tijdens de behandeling met Tamiflu, **vertel het een arts direct**:

- als u veranderingen waarneemt in gedrag of gemoedstoestand (*neuropsychiatrische bijwerkingen*), met name bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit kunnen verschijnselen zijn van zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen.

### **Tamiflu is geen griepvaccin (grieprik)**

Tamiflu is geen vaccin: het behandelt de infectie of voorkomt de verspreiding van het griepvirus. Een vaccin geeft u antilichamen tegen het virus. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet en beide kunnen aan u worden voorgeschreven door uw arts.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tamiflu nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

De volgende geneesmiddelen zijn vooral belangrijk:

- chloorpropamide (voor de behandeling van diabetes)
- methotrexaat (voor de behandeling van bv. reumatoïde artritis)
- fenylobutazon (voor de behandeling van pijn en ontsteking)
- probenecide (voor de behandeling van jicht)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De effecten op baby's die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

### **Tamiflu bevat fructose**

Indien u lijdt aan erfelijke fructose-intolerantie, zorg dan dat uw voorschrijvend arts dat weet voordat u Tamiflu inneemt. Dit geneesmiddel bevat sorbitol, wat een vorm is van fructose.

Sorbitol kan een licht laxerend effect hebben.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik altijd de dispenser voor orale toediening die in de doos is meegeleverd en markeringen heeft die de dosis in milliliter (ml) aangeven.

Neem Tamiflu zo snel mogelijk in, idealiter binnen twee dagen nadat de griepsymptomen zijn begonnen.

### De aanbevolen doseringen

**Voor de behandeling van griep**, neem twee doses per dag. Het is gewoonlijk het makkelijkst om één dosis 's morgens en één dosis 's avonds te nemen. **Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt**, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

**Voor de preventie van griep of na blootstelling aan een besmet persoon**, neem één dosis per dag, gedurende 10 dagen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

In speciale situaties, zoals een wijdverspreide griep of bij patiënten met een zwak immuunsysteem, zal de behandeling 6 tot 12 weken kunnen duren.

**De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.** U moet de hoeveelheid Tamiflu innemen die door uw arts is voorgeschreven. De orale suspensie kan gebruikt worden door personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken. Zie de instructies onderaan de bijsluiter om een dosis klaar te maken en toe te dienen.

### Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
Meer dan 40 kg	12,5 ml tweemaal daags	12,5 ml eenmaal daags

*12,5 ml kan worden gemaakt van een 5 ml dosis plus een 7,5 ml dosis*

### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
10 kg t/m 15 kg	5,0 ml tweemaal daags	5,0 ml eenmaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	7,5 ml tweemaal daags	7,5 ml eenmaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	10,0 ml tweemaal daags	10,0 ml eenmaal daags
Meer dan 40 kg	12,5 ml tweemaal daags	12,5 ml eenmaal daags

### Baby's jonger dan 1 jaar (0 tot 12 maanden)

De beslissing om Tamiflu te geven aan baby's jonger dan 1 jaar om griep te voorkomen tijdens een grieppandemie moet genomen worden door een arts na overweging van de mogelijke voordelen en risico's voor het kind.

Een dispenser van 3 ml voor orale toediening (met 0,1 ml schaalverdeling) moet worden gebruikt voor de toediening aan baby's jonger dan 1 jaar die 1 tot 3 ml Tamiflu suspensie nodig hebben.

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>	Te gebruiken dispenser
3 kg	1,5 ml tweemaal daags	1,5 ml eenmaal daags	3 ml
3,5 kg	1,8 ml tweemaal daags	1,8 ml eenmaal daags	3 ml
4 kg	2,0 ml tweemaal daags	2,0 ml eenmaal daags	3 ml
4,5 kg	2,3 ml tweemaal daags	2,3 ml eenmaal daags	3 ml
5 kg	2,5 ml tweemaal daags	2,5 ml eenmaal daags	3 ml
5,5 kg	2,8 ml tweemaal daags	2,8 ml eenmaal daags	3 ml
6 kg	3,0 ml tweemaal daags	3,0 ml eenmaal daags	3 ml
> 6 - 7 kg	3,5 ml tweemaal daags	3,5 ml eenmaal daags	10 ml
> 7 - 8 kg	4,0 ml tweemaal daags	4,0 ml eenmaal daags	10 ml
> 8 - 9 kg	4,5 ml tweemaal daags	4,5 ml eenmaal daags	10 ml
> 9 - 10 kg	5,0 ml tweemaal daags	5,0 ml eenmaal daags	10 ml

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Tamiflu en neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. In de meeste gevallen van overdosering hebben gebruikers geen bijwerkingen gemeld. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, waren deze vergelijkbaar met de bijwerkingen na het innemen van normale doses, zoals vermeld in rubriek 4.

Overdosering werd vaker gemeld wanneer Tamiflu aan kinderen werd gegeven dan aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu suspensie voor kinderen en de toediening van Tamiflu capsules of Tamiflu suspensie aan kinderen.

#### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

#### Als u stopt met het innemen van dit middel

Er zijn geen bijwerkingen wanneer u stopt met Tamiflu. Maar als Tamiflu eerder wordt gestopt dan uw arts u heeft verteld, kunnen de griepsymptomen terugkomen. Maak altijd de kuur af die uw arts u heeft voorgeschreven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Veel van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld, kunnen ook worden veroorzaakt door influenza.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir:

- Anafylactische en anafylactoïde reacties: ernstige allergische reacties, met zwelling van het gezicht en de huid, jeukende uitslag, lage bloeddruk en problemen met ademen
- Leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht): gele verkleuring van de huid en het oogwit, verandering van kleur van de ontlasting en veranderingen in gedrag
- Angioneurotisch oedeem: plotseling opkomen van ernstige huidzwelling voornamelijk in het hoofd- en nekgebied, waaronder de ogen en tong, met daarbij ademhalingsproblemen

- Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse: gecompliceerde, mogelijk levensbedreigende allergische reactie, ernstige ontsteking van de opperhuid en mogelijk ook de onderhuid, beginnend met koorts, zere keel en vermoeidheid, huiduitslag die kan verergeren tot blaren, vervellen, verlies van grotere stukken huid, mogelijke problemen met ademen en lage bloeddruk
- Gastro-intestinale bloeding: langdurig bloeden van de dikke darm of braken van bloed
- Neuropsychiatrische aandoeningen, zoals hieronder beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, zoek dan direct medische hulp.**

De meest frequent (zeer vaak en vaak) gemelde bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid of braken, maagpijn, maagklachten, hoofdpijn en pijn. Deze bijwerkingen treden meestal na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

### **Zeldzame maar ernstige bijwerkingen: zoek direct medische hulp**

*(Deze komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

Tijdens de behandeling met Tamiflu zijn zeldzame bijwerkingen gemeld waaronder

- Stuiptrekkingen (convulsies) en delirium met bewustzijnsverandering
- Verwarring, afwijkend gedrag
- Waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries

Deze bijwerkingen zijn voornamelijk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Vaak begonnen ze plotseling en verdwenen ze snel. In een klein aantal gevallen leidde dit tot zelfverwonding, soms met fatale afloop. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

- Patiënten, met name kinderen en jongeren tot 18 jaar, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op gedragsveranderingen zoals hierboven beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, met name bij jongere personen, zoek dan direct medische hulp.**

### **Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoofdpijn
- Misselijkheid.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Bronchitis
- Koortslip (virus)
- Hoest
- Duizeligheid
- Koorts
- Pijn
- Pijn in de ledematen
- Loopneus
- Slaapproblemen
- Zere keel
- Maagpijn
- Vermoeidheid
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten)
- Maagklachten

- Braken.

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Allergische reacties
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hartritmeafwijkingen
- Mild tot ernstig verstoorde leverfunctie
- Huidreacties (ontsteking van de huid, rode en jeukende uitslag, schilferende huid).

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Gezichtsstoornissen.

### **Kinderen van 1 t/m 12 jaar**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoest
- Verstopte neus
- Braken.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Conjunctivitis (rode ogen, afscheiding uit het oog of oogpijn)
- Oorontsteking en andere oorproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Loopneus
- Maagpijn
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Maagklachten.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Huidontsteking
- Trommelvliesandoening.

### **Baby's jonger dan 1 jaar**

De gemelde bijwerkingen bij baby's van 0 tot 12 maanden zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die zijn gemeld bij oudere kinderen (1 jaar of ouder). Tevens zijn diarree en luierruptslag gemeld.

Krijgt u/uw kind veel last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. Echter,

- **wanneer u of uw kind herhaaldelijk misselijk is, of**
- **wanneer de influenzasymptomen erger worden of de koorts blijft aanhouden**

**Neem dan direct contact op met uw arts.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is oseltamivir (6 mg/ml oseltamivir na oplossen).
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitol (E420), natriumdiwaterstofcitraat (E331[a]), xanthaangom (E415), natriumbenzoaat (E211), natriumsacharine (E954), titaniumdioxide (E171) en tutti-frutti-smaak (inclusief maltodextrines [mais], propyleenglycol, arabische gom E414 en natuuridentieke smaakstoffen [voornamelijk bestaande uit bananen-, ananas- en perziksmakstof]).

### Hoe ziet Tamiflu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

#### Poeder voor orale suspensie

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

Tamiflu 6 mg/ml poeder voor orale suspensie is verkrijgbaar in een fles met 13 g poeder om te mengen met 55 ml water.

De verpakking bevat ook 1 plastic maatbekertje (55 ml), 1 plastic flesadapter (om het geneesmiddel in de dispenser te krijgen), 1 plastic dispenser van 3 ml voor orale toediening en 1 plastic dispenser van 10 ml voor orale toediening (om de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel via de mond toe te dienen). Op de dispenser zijn markeringen in milliliter (ml) van het geneesmiddel aangegeven (zie de afbeeldingen in *Instructies voor de gebruiker*).

Zie *Instructies voor de gebruiker* voor meer informatie over het bereiden van de suspensie voor oraal gebruik en hoe het geneesmiddel wordt afgemeten en ingenomen, onderaan de bijsluiter.

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

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

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 4722 333

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

**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 - 6 7039831

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}**

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



## Instructies voor de gebruiker

Het innemen van de Tamiflu orale suspensie gebeurt in 2 stappen.

### Stap 1: Het bereiden van een nieuwe fles geneesmiddel

Uw apotheker heeft wellicht het geneesmiddel voor u bereid toen u uw recept kwam ophalen. Als dat niet zo is, kunt u dit gemakkelijk zelf doen. Zie het eerste deel van de instructies. **U hoeft dit maar één keer te doen**, aan het begin van de kuur.

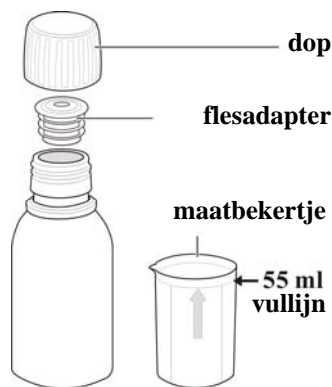
### Stap 2: Afmeten en toedienen van de juiste dosis

Schud de suspensie goed en zuig de juiste aanbevolen dosis in de dispenser. Zie het tweede deel van de instructies. Elke keer dat u een dosis nodig heeft, moet u deze stap herhalen.

### Stap 1: Het bereiden van een nieuwe fles geneesmiddel

U heeft het volgende nodig:

- De fles met Tamiflu poeder (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- De schroefdop (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- Een plastic maatbekertje (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- De plastic flesadapter (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- Water



- **Tik tegen de fles om het poeder los te maken**  
Tik enkele malen zachtjes op de gesloten fles om het poeder los te maken.
- **Gebruik het maatbekertje om 55 ml water af te meten**  
Het maatbekertje dat is meegeleverd in de verpakking heeft een gemarkeerde lijn die een bepaalde hoeveelheid aangeeft.  
Vul dit maatbekertje met water tot het aangegeven peil.
- **Voeg al het water toe, sluit en schud de fles**  
Giet al het water vanuit het maatbekertje in de fles, op het poeder.  
Gebruik altijd 55 ml water, ongeacht de dosis die u nodig heeft.  
Plaats de dop terug op de fles. Schud de fles goed gedurende 15 seconden.
- **Plaats de flesadapter**  
Open de fles en druk de flesadapter stevig in de hals van de fles.
- **Sluit de fles weer**  
Draai de dop stevig op de bovenkant van de fles, die nu een flesadapter bevat.  
Dit zorgt ervoor dat de flesadapter op de juiste wijze in de fles zit.

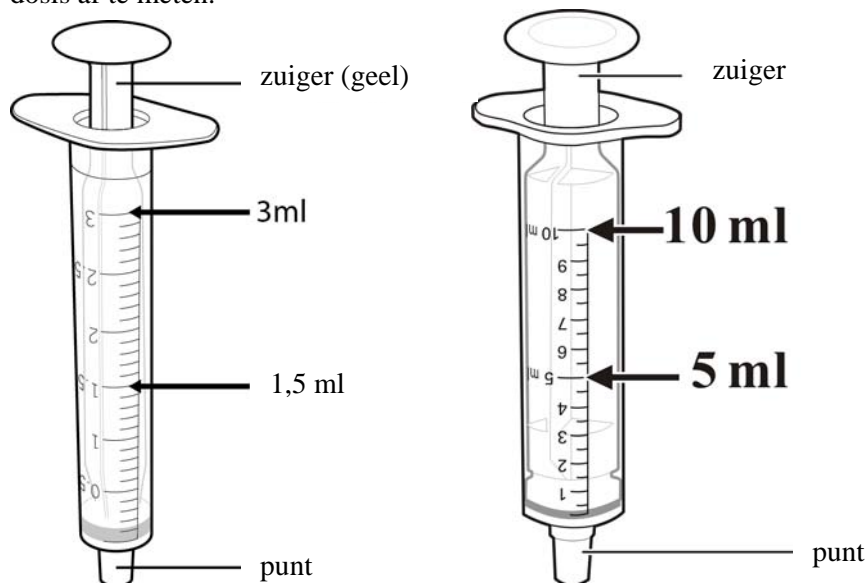
U heeft nu een fles met Tamiflu orale suspensie klaar om een dosis af te meten. U hoeft deze bereiding niet nogmaals te doen, behalve als u begint met een nieuwe fles.

## Stap 2: Afmeten en toedienen van de juiste dosis

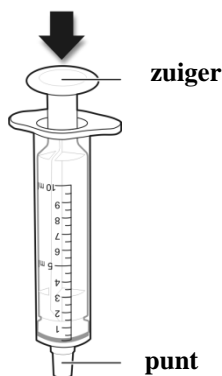
U heeft het volgende nodig:

- Een fles met bereide Tamiflu orale suspensie
- Afhankelijk van de benodigde dosis heeft u de 3 ml dispenser voor orale toediening (gele zuiger, 0,1 ml schaalverdeling) of de 10 ml dispenser voor orale toediening (witte zuiger, 0,5 ml schaalverdeling) nodig uit de verpakking van het geneesmiddel.
- Voor doses van 1,0 ml tot 3,0 ml moet de 3 ml dispenser voor orale toediening worden gebruikt. Voor doses boven 3,0 ml tot 10 ml moet de 10 ml dispenser voor orale toediening worden gebruikt.

Gebruik altijd de dispenser voor orale toediening die is meegeleverd in de verpakking om de juiste dosis af te meten.



- **Schud de fles**  
Controleer of de dop goed vast zit en schud dan de fles met Tamiflu orale suspensie.  
**Voor gebruik altijd goed schudden.**
- **Maak de dispenser voor orale toediening klaar voor gebruik**  
Gebruik afhankelijk van de benodigde dosis de dispenser van 3 ml (gele zuiger) of de 10 ml dispenser voor orale toediening (witte zuiger) die is meegeleverd in de verpakking.  
**Duw** de zuiger helemaal naar beneden richting de punt van de dispenser.



- **Vul de dispenser met de juiste dosis**  
Draai de dop van de fles los.  
Duw de punt van de dispenser in de opening van de flesadapter.  
Draai dan de gehele unit **ondersteboven** (fles en dispenser samen).



Trek de zuiger langzaam terug om het geneesmiddel in de dispenser te zuigen.  
Stop bij de maatstreep die de vereiste dosis aangeeft.  
Draai de gehele unit weer rechtop.  
Verwijder de dispenser uit de fles.

- **Dien het geneesmiddel toe in de mond**  
Spuit de suspensie rechtstreeks in de mond door de zuiger van de dispenser naar beneden te duwen. Zorg ervoor dat het geneesmiddel wordt doorgeslikt.  
U mag iets eten en drinken na het innemen van het geneesmiddel.

- **Sluit de fles, bewaar het goed**  
Plaats de dop terug op de fles. Houdt het buiten het zicht en bereik van kinderen.

Bewaar het geneesmiddel beneden 25°C voor maximaal 10 dagen. Zie rubriek 5 *Hoe bewaart u dit middel?* van de bijsluiter.

U dient direct na de toediening de dispenser uit elkaar te halen en de beide onderdelen onder stromend kraanwater schoon te spoelen.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Tamiflu 12 mg/ml poeder voor orale suspensie oseltamivir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tamiflu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

- Tamiflu wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) om **griep (influenza) te behandelen**. Het kan worden gebruikt wanneer u griepsymptomen heeft en het bekend is dat het griepvirus circuleert onder de bevolking.
- Tamiflu kan ook worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's ouder dan 1 jaar om **griep te voorkomen**. Dit wordt van geval tot geval bekeken – bijvoorbeeld als u contact heeft gehad met iemand die griep heeft.
- Tamiflu kan worden voorgeschreven aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's (waaronder voldragen pasgeborenen) als **een preventieve behandeling** in uitzonderlijke omstandigheden – bijvoorbeeld als er een wereldwijde griepepidemie (*griepandemie*) heerst en de seizoensgebonden griepvaccinatie mogelijk niet voldoende bescherming biedt.

Tamiflu bevat *oseltamivir*, dit behoort tot een groep geneesmiddelen, *neuraminidaseremmers* genoemd. Deze geneesmiddelen voorkomen de verspreiding van het griepvirus in uw lichaam. Ze helpen de symptomen van de griepvirusinfectie te verlichten of te voorkomen.

Influenza, meestal griep genoemd, is een infectie veroorzaakt door een virus. De verschijnselen van griep bestaan meestal uit een plotselinge koorts (meer dan 37,8°C), hoesten, loopneus of verstopte neus, hoofdpijn, spierpijn en extreme vermoeidheid. Deze symptomen kunnen ook door andere infecties veroorzaakt worden. Een echte influenza-infectie treedt alleen op tijdens jaarlijkse uitbraken (*epidemieën*) wanneer griepvirussen zich verspreiden onder de lokale bevolking. Buiten epidemische perioden worden griepachtige symptomen meestal veroorzaakt door een ander type ziekte.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts** als dit voor u geldt. **Neem Tamiflu niet in.**

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de behandelend arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere geneesmiddelen**.
- als u **nierproblemen** heeft. Als dit het geval is moet mogelijk uw dosis worden aangepast.
- als u een **ernstige medische aandoening** heeft, die mogelijk een directe opname in het ziekenhuis vereist.
- als uw **immuunsysteem** niet goed werkt.
- als u een **chronische hart- of ademhalingsaandoening** heeft.

Tijdens de behandeling met Tamiflu, **vertel het een arts direct**:

- als u veranderingen waarneemt in gedrag of gemoedstoestand (*neuropsychiatrische bijwerkingen*), met name bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit kunnen verschijnselen zijn van zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen.

### **Tamiflu is geen griepvaccin (grieprik)**

Tamiflu is geen vaccin: het behandelt de infectie of voorkomt de verspreiding van het griepvirus. Een vaccin geeft u antilichamen tegen het virus. Tamiflu verandert de werkzaamheid van een grieprik niet en beide kunnen aan u worden voorgeschreven door uw arts.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tamiflu nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

De volgende geneesmiddelen zijn vooral belangrijk:

- chloorpropamide (voor de behandeling van diabetes)
- methotrexaat (voor de behandeling van bv. reumatoïde artritis)
- fenylobutazon (voor de behandeling van pijn en ontsteking)
- probenecide (voor de behandeling van jicht)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De effecten op baby's die borstvoeding krijgen zijn niet bekend. U moet het uw arts vertellen wanneer u borstvoeding geeft, zodat uw arts kan bepalen of Tamiflu voor u geschikt is.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

### **Tamiflu bevat fructose**

Indien u lijdt aan erfelijke fructose-intolerantie, zorg dan dat uw voorschrijvend arts dat weet voordat u Tamiflu inneemt. Dit geneesmiddel bevat sorbitol, wat een vorm is van fructose.

Sorbitol kan een licht laxerend effect hebben.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik altijd de dispenser voor orale toediening die in de doos is meegeleverd en markeringen heeft die de dosis in milligram (mg) aangeven.

Neem Tamiflu zo snel mogelijk in, idealiter binnen twee dagen nadat de griepsymptomen zijn begonnen.

### De aanbevolen doseringen

**Voor de behandeling van griep**, neem twee doses per dag. Het is gewoonlijk het makkelijkst om één dosis 's morgens en één dosis 's avonds te nemen. **Het is belangrijk dat u de gehele vijfdaagse kuur afmaakt**, zelfs als u zich snel beter begint te voelen.

**Voor de preventie van griep of na blootstelling aan een besmet persoon**, neem één dosis per dag, gedurende 10 dagen. Het is het beste om deze dosis 's morgens bij het ontbijt in te nemen.

In speciale situaties, zoals een wijdverspreide griep of bij patiënten met een zwak immuunsysteem, zal de behandeling 6 tot 12 weken kunnen duren.

**De aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.** U moet de hoeveelheid Tamiflu innemen die door uw arts is voorgeschreven. De orale suspensie kan gebruikt worden door personen die het moeilijk vinden om capsules te slikken. Zie de instructies onderaan de bijsluiter om een dosis klaar te maken en toe te dienen.

### Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg dosis plus een 45 mg dosis*

### Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Lichaamsgewicht	Griepbehandeling: dosis <i>voor 5 dagen</i>	Grieppreventie: dosis <i>voor 10 dagen</i>
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg eenmaal daags

*75 mg kan worden gemaakt van een 30 mg dosis plus een 45 mg dosis*

### Baby's jonger dan 1 jaar

Dit preparaat is niet geschikt voor baby's jonger dan 1 jaar.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Tamiflu en neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. In de meeste gevallen van overdosering hebben gebruikers geen bijwerkingen gemeld. Wanneer bijwerkingen werden gemeld, waren deze vergelijkbaar met de bijwerkingen na het innemen van normale doses, zoals vermeld in rubriek 4.

Overdosering werd vaker gemeld wanneer Tamiflu aan kinderen werd gegeven dan aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu suspensie voor kinderen en de toediening van Tamiflu capsules of Tamiflu suspensie aan kinderen.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

### Als u stopt met het innemen van dit middel

Er zijn geen bijwerkingen wanneer u stopt met Tamiflu. Maar als Tamiflu eerder wordt gestopt dan uw arts u heeft verteld, kunnen de griepsymptomen terugkomen. Maak altijd de kuur af die uw arts u heeft voorgeschreven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Veel van de bijwerkingen die hieronder staan vermeld, kunnen ook worden veroorzaakt door influenza.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir:

- Anafylactische en anafylactoïde reacties: ernstige allergische reacties, met zwelling van het gezicht en de huid, jeukende uitslag, lage bloeddruk en problemen met ademen
- Leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht): gele verkleuring van de huid en het oogwit, verandering van kleur van de ontlasting en veranderingen in gedrag
- Angioneurotisch oedeem: plotseling opkomen van ernstige huidzwelling voornamelijk in het hoofd- en nekgebied, waaronder de ogen en tong, met daarbij ademhalingsproblemen
- Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse: gecompliceerde, mogelijk levensbedreigende allergische reactie, ernstige ontsteking van de opperhuid en mogelijk ook de onderhuid, beginnend met koorts, zere keel en vermoeidheid, huiduitslag die kan verergeren tot blaren, vervellen, verlies van grotere stukken huid, mogelijke problemen met ademen en lage bloeddruk
- Gastro-intestinale bloeding: langdurig bloeden van de dikke darm of braken van bloed
- Neuropsychiatrische aandoeningen, zoals hieronder beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, zoek dan direct medische hulp.**

De meest frequent (zeer vaak en vaak) gemelde bijwerkingen van Tamiflu zijn misselijkheid of braken, maagpijn, maagklachten, hoofdpijn en pijn. Deze bijwerkingen treden meestal na de eerste dosis van het geneesmiddel op en zullen doorgaans stoppen als de behandeling voortgezet wordt. De frequentie van deze bijwerkingen neemt af wanneer het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen.

#### **Zeldzame maar ernstige bijwerkingen: zoek direct medische hulp**

*(Deze komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

Tijdens de behandeling met Tamiflu zijn zeldzame bijwerkingen gemeld waaronder

- Stuiptrekkingen (convulsies) en delirium met bewustzijnsverandering
- Verwarring, afwijkend gedrag
- Waanideeën, hallucinaties, onrust, angst en nachtmerries

Deze bijwerkingen zijn voornamelijk bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Vaak begonnen ze plotseling en verdwenen ze snel. In een klein aantal gevallen leidde dit tot zelfverwonding, soms met fatale afloop. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu gebruikten.

- Patiënten, met name kinderen en jongeren tot 18 jaar, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op gedragsveranderingen zoals hierboven beschreven.

**Wanneer u één van deze symptomen waarneemt, met name bij jongere personen, zoek dan direct medische hulp.**

#### **Volwassenen en jongeren van 13 jaar en ouder**

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoofdpijn
- Misselijkheid.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Bronchitis
- Koortslip (virus)
- Hoest
- Duizeligheid
- Koorts
- Pijn
- Pijn in de ledematen
- Loopneus
- Slaapproblemen
- Zere keel
- Maagpijn
- Vermoeidheid
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (ontsteking van de neus, keel en bijholten)
- Maagklachten
- Braken.

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Allergische reacties
- Veranderd bewustzijnsniveau
- Toevallen/stuipen (convulsies)
- Hartritmeafwijkingen
- Mild tot ernstig verstoorde leverfunctie
- Huidreacties (ontsteking van de huid, rode en jeukende uitslag, schilferende huid).

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)*

- Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)
- Gezichtsstoornissen.

### **Kinderen van 1 t/m 12 jaar**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Hoest
- Verstopte neus
- Braken.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Conjunctivitis (rode ogen, afscheiding uit het oog of oogpijn)
- Oorontsteking en andere oorproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Loopneus
- Maagpijn
- Opgeblazen gevoel (bovenbuik)
- Maagklachten.



### **Soms voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Huidontsteking
- Trommelvliesandoening.

### **Baby's jonger dan 1 jaar**

De gemelde bijwerkingen bij baby's van 0 tot 12 maanden zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen die zijn gemeld bij oudere kinderen (1 jaar of ouder). Tevens zijn diarree en luieruitslag gemeld.

Krijgt u/uw kind veel last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Echter,

- **wanneer u of uw kind herhaaldelijk misselijk is, of**
- **wanneer de influenzasymptomen erger worden of de koorts blijft aanhouden**

**Neem dan direct contact op met uw arts.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Poeder: Bewaren beneden 30°C.

Na het oplossen, gedurende 10 dagen te bewaren beneden 25°C of gedurende 17 dagen in een koelkast (2°C- 8°C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is oseltamivir (12 mg/ml oseltamivir na oplossen).
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitol (E420), natriumdiwaterstofcitraat(E331[a]), xanthaangom (E415), natriumbenzoaat (E211), natriumsacharine (E954), titaniumdioxide (E171) en tutti-frutti-smaak (inclusief maltodextrines [mais], propyleenglycol, arabische gom E414 en natuuridentieke smaakstoffen [voornamelijk bestaande uit bananen-, ananas- en perziksmakstof]).

### **Hoe ziet Tamiflu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

#### Poeder voor orale suspensie

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

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

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

Zie *Instructies voor de gebruiker* voor meer informatie over het bereiden van de suspensie voor oraal gebruik en hoe het geneesmiddel wordt afgemeten en ingenomen, onderaan de bijsluiter.

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

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 4722 333

**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 - 6 7039831

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}**

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

## Instructies voor de gebruiker

Het innemen van de Tamiflu orale suspensie gebeurt in 2 stappen.

### Stap 1: Het bereiden van een nieuwe fles geneesmiddel

Uw apotheker heeft wellicht het geneesmiddel voor u bereid toen u uw recept kwam ophalen. Als dat niet zo is, kunt u dit gemakkelijk zelf doen. Zie het eerste deel van de instructies. **U hoeft dit maar één keer te doen**, aan het begin van de kuur.

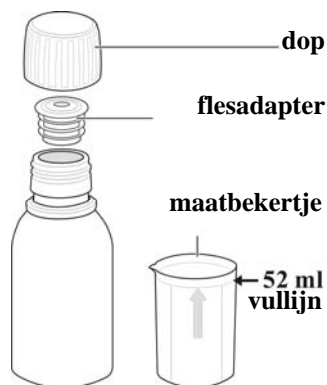
### Stap 2: Afmeten en toedienen van de juiste dosis

Schud de suspensie goed en zuig de juiste aanbevolen dosis in de dispenser. Zie het tweede deel van de instructies. Elke keer dat u een dosis nodig heeft, moet u deze stap herhalen.

### Stap 1: Het bereiden van een nieuwe fles geneesmiddel

U heeft het volgende nodig:

- De fles met Tamiflu poeder (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- De schroefdop (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- Een plastic maatbekertje (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- De plastic flesadapter (meegeleverd in de geneesmiddelverpakking)
- Water



- **Tik tegen de fles om het poeder los te maken**  
Tik enkele malen zachtjes op de gesloten fles om het poeder los te maken.
- **Gebruik het maatbekertje om 52 ml water af te meten**  
Het maatbekertje dat is meegeleverd in de verpakking heeft een gemarkeerde lijn die een bepaalde hoeveelheid aangeeft.  
Vul dit maatbekertje met water tot het aangegeven peil.
- **Voeg al het water toe, sluit en schud de fles**  
Giet al het water vanuit het maatbekertje in de fles, op het poeder.  
Gebruik altijd 52 ml water, ongeacht de dosis die u nodig heeft.  
Plaats de dop terug op de fles. Schud de fles goed gedurende 15 seconden.
- **Plaats de flesadapter**  
Open de fles en druk de flesadapter stevig in de hals van de fles.
- **Sluit de fles weer**  
Draai de dop stevig op de bovenkant van de fles, die nu een flesadapter bevat.  
Dit zorgt ervoor dat de flesadapter op de juiste wijze in de fles zit.

U heeft nu een fles met Tamiflu orale suspensie klaar om een dosis af te meten. U hoeft deze bereiding niet nogmaals te doen, behalve als u begint met een nieuwe fles.

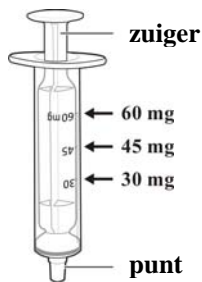
## Stap 2: Afmeten en toedienen van de juiste dosis

U heeft het volgende nodig:

- Een fles met bereide Tamiflu orale suspensie
- De dispenser voor orale toediening uit de verpakking van het geneesmiddel

Gebruik altijd de dispenser voor orale toediening die is meegeleverd in de verpakking om de juiste dosis af te meten.

Deze is gemarkeerd met 3 verschillende doses: 30 mg, 45 mg en 60 mg.



- **Schud de fles**  
Controleer of de dop goed vast zit en schud dan de fles met Tamiflu orale suspensie.  
**Voor gebruik altijd goed schudden.**
- **Maak de dispenser voor orale toediening klaar voor gebruik**  
Gebruik de dispenser voor orale toediening die is meegeleverd in de verpakking.  
**Duw** de zuiger helemaal naar beneden richting de punt van de dispenser.



- **Vul de dispenser met de juiste dosis**  
Draai de dop van de fles los.  
Duw de punt van de dispenser in de opening van de flesadapter.  
Draai dan de gehele unit **ondersteboven** (fles en dispenser samen).



Trek de zuiger langzaam terug om het geneesmiddel in de dispenser te zuigen.  
Stop bij de maatstreep die de vereiste dosis aangeeft.  
Draai de gehele unit weer rechtop.  
Verwijder de dispenser uit de fles.

- **Dien het geneesmiddel toe in de mond**

Spuit de suspensie rechtstreeks in de mond door de zuiger van de dispenser naar beneden te duwen. Zorg ervoor dat het geneesmiddel wordt doorgeslikt.

U mag iets eten en drinken na het innemen van het geneesmiddel.

- **Sluit de fles, bewaar het goed**

Plaats de dop terug op de fles. Houdt het buiten het zicht en bereik van kinderen.

Bewaar het geneesmiddel beneden 25°C voor maximaal 10 dagen. Zie rubriek 5 *Hoe bewaart u dit middel?* van de bijsluiter.

U dient direct na de toediening de dispenser uit elkaar te halen en de beide onderdelen onder stromend kraanwater schoon te spoelen.