

Tamiflu®

M R F

Roche

Kapsel, hård 75 mg

(Grå ogenomskinlig underdel präglad med ROCHE och ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med 75 mg, blå tryckfärg.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, neuraminidashämmare

Aktiv substans:

Oseltamivir

ATC-kod:

J05AH02

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tamiflu® kapsel, hård 30 mg, 45 mg och 75 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 14 augusti 2020.

Indikationer

Behandling av influensa

Tamiflu är indicerat hos vuxna och barn samt fullgångna nyfödda som uppvisar typiska influensasymtom då influensavirus cirkulerar i samhället. Effekt har visats då behandlingen inletts inom två dagar efter symtomen först uppträtt.

Prevention av influensa

- Prevention efter exponering hos individer från ett års ålder efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensavirus cirkulerar i samhället.

- Den lämpliga användningen av Tamiflu för prevention av influensa ska bestämmas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som kräver skydd. I exceptionella situationer (t ex i fall då de cirkulerande virusstammarna inte överensstämmer med vaccinet virusstammar, eller vid en pandemi) kan säsongsprediktion övervägas hos individer från ett års ålder.
- Tamiflu är indicerat för prevention av influensa efter exponering hos spädbarn yngre än 1 år vid utbrott av pandemisk influensa (se Farmakokinetik).

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination.

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på grundval av officiella rekommendationer. Beslut angående användandet av oseltamivir för behandling och profylax bör tas med hänsyn till vad som är känt om de cirkulerande influensavirusens karaktär, tillgänglig information om influensavirusläkemedlets känslighetsmönster för varje säsong och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer (se Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

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

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

Kommersiellt tillverkat Tamiflu pulver till oral suspension (6 mg/ml) är den rekommenderade beredningsformen till pediatrika och vuxna patienter som har svårt att svälja kapslar eller där lägre doser behövs.

Vuxna och ungdomar från 13 år

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

Kroppsvikt	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar* immunsupprimerade patienter
> 40 kg	75 mg två gånger dagligen	75 mg två gånger dagligen

* Rekommenderad behandlingsduration för immunsupprimerade vuxna och ungdomar är 10 dagar. Se *Särskilda patientgrupper, Immunsupprimerade patienter* för ytterligare information.

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

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

Kroppsvikt	Rekommenderad dos i 10 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar immunsupprimerade patienter
> 40 kg	75 mg en gång dagligen	75 mg en gång dagligen

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

Prevention under en influensaepidemi i samhället:

Den rekommenderade doseringen vid prevention av influensa som cirkulerar i samhället är 75 mg oseltamivir en gång dagligen i upp till 6 veckor (eller upp till 12 veckor för immunsupprimerade patienter, se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

Pediatrisk population

Barn i åldern 1 till 12 år

Tamiflu 30 mg, 45 mg och 75 mg kapslar och oral suspension finns tillgängliga för småbarn och barn från 1 års ålder.

Behandling: Följande viktjusterade doseringsanvisningar rekommenderas för småbarn och barn från 1 års ålder:

Kroppsvikt	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar* immunsupprimerade patienter
10 kg till 15 kg	30 mg två gånger dagligen	30 mg två gånger dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg två gånger dagligen	45 mg två gånger dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg två gånger dagligen	60 mg två gånger dagligen
> 40 kg	75 mg två gånger dagligen	75 mg två gånger dagligen

* Rekommenderad behandlingsduration för immunsupprimerade barn (≥ 1 års ålder) är 10 dagar. Se *Särskilda patientgrupper, Immunsupprimerade patienter* för ytterligare information.

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

Prevention efter exponering: Den rekommenderade preventionsdosen av Tamiflu efter exponering är:

Kroppsvikt	Rekommenderad dos i 10 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar immunsupprimerade patienter
10 kg till 15 kg	30 mg en gång dagligen	30 mg en gång dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg en gång dagligen	45 mg en gång dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg en gång dagligen	60 mg en gång dagligen
> 40 kg	75 mg en gång dagligen	75 mg en gång dagligen

Prevention under en influensaepidemi i samhället: Prevention under en influensaepidemi har inte studerats på barn under 12 års ålder.

Spädbarn i åldern 0 till 12 månader

Behandling: Den rekommenderade dosen för behandling av spädbarn i åldern 0 – 12 månader är 3 mg/kg två gånger dagligen. Detta baseras på farmakokinetiska data och säkerhetsdata som indikerar att denna dos till spädbarn i åldern 0 – 12 månader ger plasmakoncentrationer av pro-drug och aktiv metabolit som förväntas vara kliniskt effektiva med en säkerhetsprofil jämförbar med den som ses hos äldre barn och vuxna (se Farmakokinetik). Följande doseringsanvisning rekommenderas för behandling av spädbarn i åldern 0 – 12 månader:

Kroppsvikt*	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar** immunsupprimerade patienter
3 kg	9 mg två gånger dagligen	9 mg två gånger dagligen
4 kg	12 mg två gånger dagligen	12 mg två gånger dagligen
5 kg	15 mg två gånger dagligen	15 mg två gånger dagligen
6 kg	18 mg två gånger dagligen	18 mg två gånger dagligen
7 kg	21 mg två gånger dagligen	21 mg två gånger dagligen
8 kg	24 mg två gånger dagligen	24 mg två gånger dagligen
9 kg	27 mg två gånger dagligen	27 mg två gånger dagligen
10 kg	30 mg två gånger dagligen	30 mg två gånger dagligen

* Tabellen är inte avsedd att innehålla samtliga vikter för denna patientgrupp. För alla patienter under 1 års ålder bör 3 mg/kg användas vid dosbestämning oavsett patientens vikt.

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

** Rekommenderad duration för immunsupprimerade spädbarn (0-12 månaders ålder) är **10 dagar**. Se *Särskilda patientgrupper, Immunsupprimerade patienter* för ytterligare information

Denna doseringsrekommendation är inte avsedd för prematura spädbarn, dvs. de med en postkonceptionell ålder yngre än 36 veckor. För dessa patienter finns begränsade data tillgängliga och en särskild dosering kan vara nödvändig beroende på omogna fysiologiska funktioner.

Prevention efter exponering :

Den rekommenderade profylaxdosen för spädbarn yngre än 1 år vid utbrott av pandemisk influensa är hälften av den dagliga behandlingsdosen. Detta är baserat på kliniska data hos småbarn och barn från 1 års ålder och vuxna som visar att en profylaxdos motsvarande halva dagliga behandlingsdosen är kliniskt effektiv för att förhindra influensa. Följande åldersbaserade doseringsanvisning vid prevention rekommenderas för spädbarn i åldern 0 – 12 månader (se Farmakokinetik för modellerad exponering):

Ålder	Rekommenderad dos i 10 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar immunsupprimerade patienter
0 - 12 månader	3 mg/kg en gång dagligen	3 mg/kg en gång dagligen

Denna doseringsrekommendation är inte avsedd för prematura spädbarn, dvs. de med en postkonceptionell ålder yngre än 36 veckor. För dessa patienter finns begränsade data tillgängliga och en särskild dosering kan vara nödvändig beroende på omogna fysiologiska funktioner.

Prevention under en influensaepidemi i samhället: Prevention under en influensaepidemi har inte studerats hos barn i åldern 0-12 månader.

För beredningsinstruktion av extemporeformulering, se Hantering, hållbarhet och förvaring.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Behandling av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna och ungdomar (13 till 17 års ålder) med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i tabellen nedan.

Kreatininclearance	Rekommenderad dos vid behandling
> 60 (ml/min)	75 mg två gånger dagligen
> 30 till 60 (ml/min)	30 mg (suspension eller kapslar) två gånger dagligen
> 10 till 30 (ml/min)	30 mg (suspension eller kapslar) en gång dagligen
≤ 10 (ml/min)	Rekommenderas ej (inga data finns tillgängliga)
Hemodialyspatienter	30 mg efter varje hemodialysbehandling
Peritonealdialyspatienter*	30 mg (suspension eller kapslar) enkeldos

* Data inhämtade från studier hos patienter med kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) visar att clearance av oseltamivirkarboxylat förväntas bli högre när automatiserad peritonealdialys (APD) används. Behandlingssätt kan bytas från APD till CAPD om det av en nefrolog bedöms som nödvändigt.

Prevention av influensa: Dosjustering rekommenderas för vuxna och ungdomar (13 till 17 års ålder) med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion som visas i tabellen nedan.

Kreatininclearance	Rekommenderad dos vid prevention
> 60 (ml/min)	75 mg en gång dagligen
> 30 till 60 (ml/min)	30 mg (suspension eller kapslar) en gång dagligen
> 10 till 30 (ml/min)	30 mg (suspension eller kapslar) varannan dag
≤ 10 (ml/min)	Rekommenderas ej (inga data finns tillgängliga)
Hemodialyspatienter	30 mg efter varannan hemodialysbehandling
Peritonealdialyspatienter*	30 mg (suspension eller kapslar) en gång per vecka

* Data inhämtade från studier hos patienter med kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) visar att clearance av oseltamivirkarboxylat förväntas bli högre när automatiserad peritonealdialys (APD) används. Behandlingssätt kan bytas från APD till CAPD om det av en nefrolog bedöms som nödvändigt.

Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från spädbarn och barn (12 års ålder och yngre) med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer.

Äldre

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

Immunsupprimerade patienter

Behandling: För behandling av influensa är den rekommenderade durationen för immunsupprimerade patienter 10 dagar (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik). Ingen dosjustering är nödvändig. Behandlingen ska inledas så snart som möjligt inom de första två dygnen efter debut av influensasymtomen.

Säsongsprefylax: En längre duration av säsongsprefylax i upp till 12 veckor har utvärderats hos immunsupprimerade patienter (se Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

Administreringssätt

Oral användning.

Patienter som har svårt att svälja kapslar kan få lämpliga doser av Tamiflu suspension.

Varningar och försiktighet

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

Tamiflu är inte en ersättning för influensavaccination. Användning av Tamiflu ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få årliga influensavaccinationer. Skyddet mot influensa varar enbart så länge som Tamiflu administreras. Tamiflu ska användas för behandling och prevention av influensa enbart då pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensavirus cirkulerar i samhället. Känsligheten för oseltamivir hos cirkulerande stammar av influensavirus har visat sig vara mycket varierande (se Farmakodynamik). Förskrivare bör därför beakta den senaste tillgängliga informationen om känslighetsmönstret för oseltamivir hos cirkulerande virus vid beslut om Tamiflu ska användas.

Samtidigt allvarligt tillstånd

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

Immunsupprimerade patienter

Effekten vid såväl behandling av som profylax mot influensa med oseltamivir hos immunsupprimerade patienter har inte strikt fastställts (se Farmakodynamik).

Hjärt-/lungsjukdom

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

Pediatrisk population

Det finns för närvarande inga data tillgängliga till stöd för en doseringsrekommendation för prematura spädbarn (< 36 veckors postkonceptionell ålder).

Gravt nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas vid både behandling och prevention hos ungdomar (13 till 17 års ålder) och vuxna med gravt nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga kliniska data tillgängliga från småbarn och barn (1 års ålder och äldre) med nedsatt njurfunktion för att kunna ge några doseringsrekommendationer (se Dosering och Farmakokinetik).

Neuropsykiatriska händelser

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats vid administrering av Tamiflu hos patienter med influensa, speciellt hos barn och ungdomar. Dessa händelser har också upplevts av patienter med influensa utan administrering av oseltamivir. Patienter bör noggrant monitoreras avseende beteendeförändringar och nyttan av samt risken för fortsatt behandling bör noggrant övervägas för varje patient (se Biverkningar).

Interaktioner

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

Probenecid

Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av probenecid hos patienter med normal njurfunktion. Samtidig administrering av probenecid, en potent hämmare av anjonisk tubulär sekretion, resulterar i en cirka tvåfaldig ökning i exponering för den aktiva metaboliten av oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir uppvisar ingen farmakokinetisk interaktion med amoxicillin som elimineras via samma väg, vilket tyder på att oseltamivirs interaktion med anjonisk tubulär sekretion är svag.

Renal elimination

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

Ytterligare information

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan oseltamivir eller den aktiva metaboliten har observerats vid samtidig administrering av oseltamivir och paracetamol, acetylsalicylsyra, cimetidin, antacida (magnesium- och aluminiumhydroxid samt kalciumkarbonat) rimantadin eller warfarin (hos personer stabila på warfarin och utan influensa).

Graviditet

Influensa är förknippat med negativ påverkan på graviditet och foster, med en risk för betydande medfödda missbildningar, inklusive medfödda hjärtdedefekter. En stor mängd data avseende gravida kvinnors exponering av oseltamivir från rapporter efter marknadsintroduktionen och från observationsstudier (mer än 1000 exponerade fall under den första trimestern) visar ingen missbildning eller toxicitet hos foster/nyfödda av oseltamivir.

Däremot kunde inga slutsatser dras av resultaten i en observationsstudie, där det inte förelåg någon övergripande risk för missbildning avseende betydande medfödda hjärtdedefekter diagnostiserade inom 12 månader efter födseln. I denna studie var graden av betydande medfödda hjärtdedefekter efter exponering av

oseltamivir under den första trimestern 1,76% (7 spädbarn av 397 graviditeter) jämfört med 1,01% hos graviditeter från den allmänna populationen som inte exponerats för oseltamivir (Oddsquot 1,75, 95% KI 0,51 till 5,98). Den kliniska betydelsen av detta resultat är inte tydlig eftersom studien var statistiskt begränsad. Dessutom var denna studie för liten för att på ett tillförlitligt sätt kunna bedöma enskilda typer av betydande missbildningar. Dessutom var kvinnor som exponerades för oseltamivir och kvinnor som inte exponerades inte helt jämförbara, i synnerhet ifall de hade influensa eller inte.

Djurstudier indikerar inte reproduktionstoxicitet (se Prekliniska uppgifter).

Användning av Tamiflu kan övervägas under graviditet om nödvändigt och efter beaktande av tillgänglig information om säkerhet och nytta (för data gällande nytta hos gravida kvinnor, se avsnitt Farmakodynamik "Behandling av influensa hos gravida kvinnor"), samt patogeniteten hos cirkulerande virusstammar av influensa.

Amning

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Mycket begränsad information finns tillgänglig om barn som ammas av mödrar som tagit oseltamivir och om utsöndring av oseltamivir i bröstmjölk. Begränsade data visar att oseltamivir och den aktiva metaboliten spårats i bröstmjölk, emellertid i låga nivåer, vilket skulle resultera i en subteapeutisk dos till spädbarnet. Med beaktande av denna information, patogeniteten hos cirkulerande virusstammar av influensa och det underliggande allmäntillståndet hos den ammande modern, kan administrering av oseltamivir övervägas om tydlig potentiell nytta finns för den ammande modern.

Fertilitet

Baserat på prekliniska data finns inga tecken på att Tamiflu har någon effekt på fertiliteten hos män eller kvinnor (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tamiflus säkerhetsprofil baseras på data från 6049 vuxna/ungdomar och 1473 barn som behandlats med Tamiflu eller placebo mot influensa, samt på data från 3990 vuxna/ungdomar och 253 barn som fått Tamiflu eller placebo/ingen behandling profylaktiskt mot influensa i kliniska studier. Dessutom har 245 immunsupprimerade patienter (varav 7 ungdomar och 39 barn) fått Tamiflu för behandling av influensa och 475 immunsupprimerade patienter (varav 18 barn, av dessa fick 10 Tamiflu och 8 placebo) har fått Tamiflu eller placebo profylaktiskt mot influensa.

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna/ungdomar var illamående och kräkningar i behandlingsstudierna och illamående i preventionsstudierna. Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades vid ett enskilt tillfälle antingen under den första eller andra behandlingsdagen och gick över spontant inom 1-2 dagar. Bland barn var kräkningar den vanligaste rapporterade biverkningen. Hos majoriteten av patienterna ledde dessa biverkningar inte till att behandlingen med Tamiflu behövde avbrytas.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsintroduktionen av oseltamivir: Anafylaktiska reaktioner och anafylaktoida reaktioner, leversjukdomar (fulminant hepatit, leverfunktionsstörningar och gulsot), angioneurotiskt ödem, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis, gastrointestinala blödningar och neuropsykiatriska störningar. (Gällande neuropsykiatriska störningar, se Varningar och försiktighet).

Biverkningar redovisade i tabellform

Biverkningarna som redovisas i nedanstående tabeller är indelade i följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningar har delats in i lämplig kategori i tabellerna enligt den poolade analysen från kliniska studier.

Behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar:

I behandlings- och preventionsstudier hos vuxna/ungdomar visas i tabell 1 de vanligaste biverkningarna vid rekommenderad dos (75 mg två gånger dagligen i 5 dagar vid behandling och 75 mg en gång dagligen i upp till 6 veckor vid profylax).

Säkerhetsprofilen som rapporterats hos personer som fick rekommenderad dos av Tamiflu för profylax (75 mg en gång dagligen i upp till 6 veckor) var kvalitativt likvärdig med den som setts i behandlingsstudierna, trots en längre duration av dosering i profylaxstudierna.

Tabell 1 Biverkningar i studier där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos vuxna och ungdomar eller genom uppföljning efter marknadsintroduktionen

Organsystem	Biverkningar enligt frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Bronkit, Herpes simplex, Nasofaryngit, Övre luftvägsinfektion, Sinuit		
Blodet och lymfsystemet				Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion	Anafylaktiska reaktioner, Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar				Agitation, Onormalt beteende, Ångest, Förvirring, Vanföreställningar, Delirium, Hallucinationer, Mardrömmar, Självsckador
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Insomnia	Förändrade medvetandnivåer,	

			Konvulsion	
Ögon				Synrubbning
Hjärtat			Hjärtarytmi	
Andningsvägar, bröstkorg och media stinum		Hosta, Halsont, Rinorré		
Magtarm- kanalen	Illamående	Kräkningar, Buksmärta (inklusive smärta i övre delen av buken), Dyspepsi		Gastrointestinala blödningar, Hemorragisk kolit
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer	Fulminant hepatit, Leversvikt, Hepatit
Hud och subkutan vä vnad			Eksem, Dermatit, Hudustlag, Urtikaria	Angioneurotiskt ödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys
Allmänna symtom och symtom vid administreringsställe t		Smärta, Yrsel (inklusive verti go), Trötthet, Pyrexia, Smärta i extremitete rna		

Behandling och prevention av influensa hos barn:

Totalt deltog 1473 barn (inkluderande för övrigt friska barn i åldern 1 - 12 år och barn med astma i åldern 6 - 12 år) i kliniska prövningar med oseltamivir givet för behandling av influensa. Av dessa fick 851 barn behandling med oseltamivir oral suspension. Totalt 158 barn fick rekommenderad dos av Tamiflu en gång dagligen i en profylaxstudie efter exponering i hushåll (n = 99), en 6 veckors pediatrik säsongsprofylaxstudie (n = 49) och en 12 veckors pediatrik säsongsprofylaxstudie hos immunsupprimerade personer (n = 10). Tabell 2 visar de mest frekvent rapporterade biverkningarna från kliniska studier utförda på barn.

Tabell 2 Biverkningar i studier där Tamiflu har undersökts för behandling och prevention av influensa hos barn (ålders-/viktbaserad dosering [30 mg till 75 mg en gång om dagen])

Organsystem	Biverkningar enligt frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infes tationer		Otitis media		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		

Ögon		Konjunktivit (inklusive ögonrodnad, sekretion från ögat och ögonsmärta)		
Öron och balansorgan		Öronvärk	Sjukdomar i trumhinnan	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, Nästäppa	Rinorré		
Magtarmkanalen	Kräkningar	Buksmärta (inkluderande smärta i övre delen av buken), Dyspepsi, Illamående		
Hud och subkutan vävnad			Dermatit (inklusive allergisk och atopisk dermatit)	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Psykiska störningar och centrala och perifera nervsystemet

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

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

Lever och gallvägar

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

Andra särskilda patientgrupper

Pediatrik population (spädbarn yngre än ett år)

I två studier med syftet att karakterisera farmakokinetik, farmakodynamik och säkerhetsprofil vid behandling med oseltamivir hos 135 barn under ett års ålder med influensainfektion, var säkerhetsprofilen jämförbar mellan åldersgrupper med kräkningar, diarré och blöjexsem som de mest frekvent rapporterade biverkningarna (se Farmakokinetik). Otillräckliga data finns tillgängliga för spädbarn som har postkonceptionell ålder yngre än 36 veckor.

Tillgänglig säkerhetsinformation för oseltamivir som administrerats för behandling av influensa hos spädbarn yngre än ett år från prospektiva och retrospektiva observationsstudier (inkluderande totalt över 2400 spädbarn i den aktuella åldersgruppen), epidemiologiska databassökningar och rapporter efter marknadsintroduktionen tyder på att säkerhetsprofilen hos spädbarn yngre än ett års ålder är jämförbar med säkerhetsprofilen som visats för barn från ett års ålder.

Äldre och patienter med kronisk hjärtsjukdom och/eller sjukdomar i andningsvägarna

Den inkluderade patientgruppen i behandlingsstudierna av influensa innefattar i övrigt friska vuxna/ungdomar och riskpatienter (patienter som har högre risk att utveckla komplikationer associerade med influensa, t.ex. äldre och patienter med kronisk hjärt- eller lungsjukdom). I allmänhet var säkerhetsprofilen för riskpatienterna kvalitativt likvärdig den för i övrigt friska vuxna/ungdomar.

Immunosupprimerade patienter

Behandling av influensa hos immunosupprimerade patienter utvärderades i två studier där patienterna fick standarddos eller högdos (dubbel dos eller trippel dos) av Tamiflu (se avsnitt Farmakodynamik). Säkerhetsprofilen för Tamiflu som observerades i dessa studier överensstämde med den som observerats i tidigare kliniska studier där Tamiflu gavs som behandling mot influensa till icke- immunosupprimerade patienter i samtliga åldersgrupper (i övrigt friska patienter eller riskpatienter [dvs de med respiratoriska och/eller kardiologiska komorbiditeter]). Den vanligaste rapporterade biverkningen hos immunosupprimerade barn var kräkning (28 %).

I en 12 veckors profylaxstudie hos 475 immunosupprimerade patienter, inkluderande 18 barn i 1 till 12 års ålder och äldre, var säkerhetsprofilen hos de 238 patienterna som fick oseltamivir likvärdig med de biverkningar som tidigare observerats i profylaktiska kliniska studier med Tamiflu.

Barn med befintlig bronkialastma

Generellt var biverkningsprofilen hos barn med befintlig bronkialastma kvalitativt likvärdig den hos i övrigt friska barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser med Tamiflu har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I de flesta rapporterade fall med överdoser har inga biverkningar rapporterats.

De biverkningar som rapporterats efter överdoser var till sin natur och fördelning överensstämmande med de som observerats vid terapeutisk dosering med Tamiflu, beskrivet i avsnitt Biverkningar.

Ingen specifik antidot är känd.

Pediatrisk population

Överdoserings har rapporterats oftare för barn än för vuxna och ungdomar. Försiktighet ska iakttas vid beredning av Tamiflu oral suspension och vid administrering av Tamiflu-produkter till barn.

Farmakodynamik

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

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

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

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

Kliniska studier:

Behandling av influensainfektion

Denna indikation baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A.

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

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

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

Behandling av influensa hos högriskpopulationer: Influenzasjukdomens medianduration hos äldre patienter (≥ 65 år) och patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom som fick oseltamivir 75 mg två gånger

dagligen i 5 dagar reducerades inte signifikant. Den totala durationen av feber reducerades med en dag i grupperna som behandlades med oseltamivir. Hos äldre som var influensapositiva, minskade oseltamivir signifikant incidensen av specificerade komplikationer i nedre luftvägarna, (främst bronkit) behandlad med antibiotika från 19 % (52/268) i placebogrupper till 12 % (29/250) i den oseltamivirbehandlade populationen ($p=0,0156$).

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

Behandling av influensa hos gravida kvinnor: Inga kontrollerade kliniska studier har genomförts avseende användningen av oseltamivir hos gravida kvinnor. Däremot finns evidens från studier efter marknadsintroduktionen och retrospektiva observationsstudier som visar nyttan av nuvarande doseringsanvisning i denna patientgrupp med lägre morbiditet/mortalitet. Resultat från farmakokinetiska analyser tyder på en lägre exponering för den aktiva metaboliten, men dosjusteringar för gravida kvinnor vid behandling eller profylax av influensa rekommenderas inte (se Farmakokinetik, Särskilda patientgrupper).

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

Den andra studien genomfördes med 334 astmatiska barn i åldern 6 till 12 år av vilka 53,6 % var influensapositiva. I den oseltamivirbehandlade gruppen reducerades *inte* sjukdomsdurationens mediantid signifikant. Vid dag 6 (sista behandlingsdagen) hade FEV₁ ökat med 10,8 % i den oseltamivir-behandlade gruppen jämfört med 4,7 % vid placebo ($p=0,0148$) i denna population.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har frångått kravet att skicka in studieresultat med Tamiflu för alla undergrupper av den pediatrika populationen inom influensa. Se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning.

Indikationen hos spädbarn under 1 års ålder baseras på extrapolering av effektdata från äldre barn och den rekommenderade doseringen baseras på data från farmakokinetiska modeller (se Farmakokinetik).

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

Behandling av influensa hos immunsupprimerade patienter: En randomiserad dubbelblind studie för att utvärdera säkerhet och karakterisera effekterna av oseltamivir på utvecklingen av resistent influensavirus (primär analys) hos influensainfekterade immunsupprimerade patienter, inkluderade 151 vuxna patienter, 7

ungdomar och 9 barn som utvärderades avseende effekt av oseltamivir (sekundäranalys, statistiskt otillräcklig). Studien inkluderade patienter med solida organtransplantationer [SOT], hematopoetiska stamcellstransplantationer [HSCT], HIV-positiva med ett CD4+ celltal <500 celler/mm³, patienter med systemisk immunsuppressiv behandling, och de med hematologiska maligniteter. Dessa patienter randomiserades för att behandlas med oseltamivir inom 96 timmar efter symtomen uppstått under 10 dagar. Behandlingsregimerna var: oseltamivir standarddos (75 mg eller viktjusterad dos till barn) två gånger dagligen (73 vuxna patienter, 4 ungdomar och 4 barn) eller dubbel dos (150 mg eller viktjusterad dos till barn) två gånger dagligen (78 vuxna patienter, 3 ungdomar och 5 barn).

Mediantiden för symtomen att försvinna (TTRS= time to resolution of symptoms) för vuxna och ungdomar var jämförbar mellan standarddosgruppen (103,4 timmar [95% KI 75,4-122,7]) och dubbeldosgruppen (107,2 timmar [95% KI 63,9-140,0]). TTRS för barn var varierande och tolkningen begränsas av det låga antalet barn. Andelen vuxna patienter med sekundärinfektioner var jämförbar mellan standarddosgruppen (8,2%) och dubbeldosgruppen (5,1%). För ungdomar och barn var det endast en patient (en ungdom) i standarddosgruppen som fick en sekundär infektion (bakteriell sinuit).

En farmakokinetisk och farmakodynamisk studie utfördes med allvarligt immunsupprimerade barn (≤12 års ålder, n=30) som fick oseltamivir standarddos (75 mg eller viktjusterad två gånger dagligen) jämfört med trippeldos (225 mg eller viktjusterad dos två gånger dagligen) med en anpassad doseringsperiod på 5 till 20 dagar beroende på varaktigheten av virusutsöndring (genomsnittlig behandlingsduration: 9 dagar). Inga patienter i standarddosgruppen och 2 patienter i trippeldosgruppen rapporterade sekundära bakteriella infektioner (bronkit och sinuit).

Prevention av influensa

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

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

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

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

Prevention efter influensaexponering hos spädbarn yngre än 1 år under en pandemi:

Prevention under en influensapandemi har inte studerats i kontrollerade kliniska prövningar hos barn i åldern 0-12 månader. Se avsnitt Farmakokinetik för modellerad exponering.

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

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

Profylax av influensa hos immunsupprimerade patienter: En dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie utfördes för säsongspylax av influensa hos 475 immunsupprimerade patienter (388 patienter med solid organtransplantation [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 patienter med hematopoetisk stamcellstransplantation [43 placebo; 44 oseltamivir], inga patienter med andra immunsuppressiva tillstånd, inkluderande 18 barn från 1 till 12 års ålder. Den primära effektvariabeln i denna studie var incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa definierad av viruskultur och/eller en fyrfaldig höjning av hemagglutinationshämmande (HAI) antikroppar. Incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa var 2,9 % (7/238) i placebogruppen och 2,1 % (5/237) i oseltamivirgruppen (95 % KI -2,3 % - 4,1 %; $p = 0,772$)).

Specifika studier av riskreduktionen för komplikationer har inte utförts.

Resistens mot oseltamivir

Kliniska studier: Risken för uppkomst av influensavirus med reducerad känslighet eller fullständig resistens mot oseltamivir har undersökts i Roche-sponsrade kliniska studier. Utveckling av oseltamivirresistent virus under behandling var mer vanligt hos barn än hos vuxna med intervallet från mindre än 1% hos vuxna till 18% hos spädbarn yngre än 1 år. Barn som bar på oseltamivirresistent virus utsöndrade viruset generellt under en längre period jämfört med personer med känsliga virus. Behandlingsrelaterad resistens mot oseltamivir påverkade däremot inte behandlingssvar och orsakade ingen förlängning av influensasytom.

En generellt högre incidens av oseltamivirresistens observerades hos immunsupprimerade vuxna och ungdomar behandlade med standarddos eller dubbel dos av oseltamivir under 10 dagar [14,5% (10/69) i standarddosgruppen och 2,7% (2/74) i dubbeldosgruppen], jämfört med data från studier med oseltamivirbehandlade i övrigt friska vuxna och ungdomar. Majoriteten av vuxna patienterna som utvecklade resistens var mottagare av transplanterat (8/10 patienter i standarddosgruppen och 2/2 patienter i dubbeldosgruppen). De flesta av patienterna med oseltamivirresistent virus var infekterade med influensa typ A och hade en förlängd virusutsöndring.

Incidensen av oseltamivirresistens observerades hos immunsupprimerade barn (≤ 12 års ålder) behandlade med Tamiflu i de två studierna och 20,7% (6/29) var utvärderade för resistens. Av de sex immunsupprimerade barn som hade behandlingsrelaterad resistens mot oseltamivir fick 3 patienter standarddos och 3 patienter högdos (dubbel dos eller trippeldos). Majoriteten hade akut lymfatisk leukemi och var i åldern ≤ 5 år.

Incidens av oseltamivirresistens i kliniska studier

Patientpopulation	Patienter med resistent mutationer (%)	
	Fenotypning*	Geno- och fenotypning*
Vuxna och ungdomar	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Barn (1-12 år)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Spädbarn (<1 år)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*Komplett genotypning genomfördes inte i alla studier.

Prevention av influensa

Det har hittills inte funnits några tecken på uppkomst av läkemedelsresistens i samband med användning av Tamiflu i kliniska studier som utförts efter exponering (7 dagar), efter exponering inom hushållets grupper (10 dagar) eller säsongsprevention (42 dagar) av influensa hos immunkompetenta patienter. Ingen resistens observerades vid en 12-veckors profylaktisk studie med immunsupprimerade patienter.

Kliniska data och övervakningsdata: Naturliga mutationer förenat med minskad känslighet för oseltamivir in vitro har upptäckts i influensa A och B virus isolerade från patienter utan exponering för oseltamivir. Resistenta stammar utvalda under behandling med oseltamivir har isolerats från både immunkompetenta och immunsupprimerade patienter. Immunsupprimerade patienter och yngre barn har en högre risk att utveckla oseltamivirresistent virus under behandling.

Oseltamivirresistent virus isolerade från patienter behandlade med oseltamivir och oseltamivirresistent laboratoriestammar av influensavirus har funnits innehålla mutationer i N1 och N2 neuraminidaser. Resistenta mutationer verkar vara specifika virala subtyper. Sedan 2007 har naturligt förekommande resistens associerad med mutationen H275Y i virusstammar av säsongsinfluensan H1N1 detekterats sporadiskt. Känsligheten för oseltamivir och prevalensen av sådana virus förefaller variera beroende på årstid och geografiskt område. Under 2008 hittades H275Y hos > 99 % av cirkulerande H1N1 influensaisolat i Europa. 2009 H1N1 influensan ("svininfluensan") var nästan konstant oförändrat känslig för oseltamivir med endast sporadiska resistensrapporter i samband med både behandling och prevention.

Farmakokinetik

Generell information

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Elimination

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

Andra särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Spädbarn yngre än 1 år: Farmakokinetik, farmakodynamik och säkerhet för Tamiflu har utvärderats i två okontrollerade öppna studier där 135 barn under ett års ålder med influensainfektion inkluderades. För barn under ett års ålder minskar clearance för den aktiva metaboliten (korrigerad för kroppsvikt). Metabolitexponeringar är också mer variabla hos de yngsta spädbarnen. Tillgängliga data tyder på att doseringen 3 mg/kg till spädbarn i åldern 0 - 12 månader ger exponering av prodrug och metabolit som förväntas vara effektivt med en säkerhetsprofil som är jämförbar med den som setts hos äldre barn och vuxna som använder godkänd dosering (se Indikationer och Dosering). Rapporterade biverkningar var jämförbara med den etablerade säkerhetsprofilen hos äldre barn.

Inga tillgängliga data finns för spädbarn under 1 års ålder avseende prevention efter exponering av influensa. Prevention under en influensaepidemi i samhället har inte studerats hos barn under 12 års ålder.

Prevention efter influensaexponering hos spädbarn yngre än 1 år under en pandemi:

Simulering med doseringen 3 mg/kg en gång dagligen hos spädbarn <1 år visar en exponering i samma intervall eller högre jämfört med dosering en gång dagligen med 75 mg hos vuxna. Exponeringen överskrider inte den för behandling hos spädbarn <1 år (3 mg/kg två gånger dagligen) och förväntas resultera i en jämförbar säkerhetsprofil (se Biverkningar). Inga kliniska studier med profylax hos spädbarn i åldern <1 år har utförts.

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

Äldre

Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady state var 25 till 35 % högre hos äldre (65 till 78 år) jämfört med vuxna yngre än 65 år som gavs jämförbara doser av oseltamivir. Halveringstiderna som observerades hos de äldre var jämförbara med de som sågs hos unga vuxna. Baserat på läkemedelsexponeringen och tolerabiliteten krävs ingen dosjustering för äldre patienter, förutom vid tecken på måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 60 ml/min) (se Dosering).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Gravida kvinnor

En farmakokinetisk analys av en poolad population tyder på att doseringsanvisningen för Tamiflu som beskrivs i avsnitt Dosering och administreringssätt resulterar i lägre exponering (i genomsnitt 30% för samtliga trimestrar) för den aktiva metaboliten hos gravida kvinnor jämfört med kvinnor som inte är gravida. Emellertid förblir den lägre predikterade exponeringen över hämmande koncentrationer (IC95 värden) och är på en terapeutisk nivå för en rad virusstammar av influensa. Dessutom finns evidens från observationsstudier som visar nyttan av nuvarande doseringsanvisning i denna patientgrupp. Därför rekommenderas inte dosjustering till gravida kvinnor vid behandling eller vid profylax mot influensa (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Immunosupprimerade patienter

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att behandling med oseltamivir av vuxna och pediatrika (<18 års ålder) immunosupprimerade patienter (som beskrivs i avsnitt Dosering) resulterar i en ökad predikterad exponering (från ungefär 5% upp till 50%) av den aktiva metaboliten vid jämförelse med vuxna, icke-immunosupprimerade patienter med jämförbart kreatininclearance. På grund av den breda säkerhetsmarginalen för den aktiva metaboliten krävs ingen dosjustering för patienter beroende på deras immunosupprimerade status. Däremot ska dosen justeras för immunosupprimerade patienter med nedsatt njurfunktion enligt vad som beskrivs i avsnitt Dosering.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser från två studier med immunosupprimerade patienter indikerade att det inte var någon ytterligare betydelsefull nytta med exponeringar högre än de som nåddes efter administrering av standarddosen.

Prekliniska uppgifter

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

Teratogenicitetsstudier har utförts på råtta och kanin vid doser upp till 1500 mg/kg/dag respektive 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutvecklingen observerades. En fertilitetsstudie på råtta med doser upp till

1500 mg/kg/dag visade inga biverkningar på något av könen. I pre- och post-natala råttstudier noterades en förlängd förlossning vid dosen 1500 mg/kg/dag. Säkerhetsmarginalen mellan exponeringen hos människa och den högsta dosen utan effekt (500 mg/kg/dag) hos råtta är 480-faldig för oseltamivir och 44-faldig för den aktiva metaboliten. Exponering av fostren i råtta och kanin var cirka 15 till 20 % jämfört med moderns.

Hos diande råttor utsöndras oseltamivir och dess aktiva metabolit i mjölk. Begränsade data visar att oseltamivir och den aktiva metaboliten utsöndras i bröstmjölk hos människa. Extrapoleringar från djurdata ger värden på 0,01 mg/ml och 0,3 mg/dag för respektive förening.

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

Samtidigt som väldigt höga orala enkeldoser av oseltamivirfosfatsalt, upp till den högsta testade dosen (1 310 mg/kg), inte hade några biverkningar hos vuxna råttor resulterade sådana doser i toxicitet hos juvenila 7 dagar gamla råttungar, inklusive dödsfall. Dessa biverkningar sågs vid doser på 657 mg/kg och högre. Vid 500 mg/kg sågs inga biverkningar, inklusive kronisk behandling (500 mg/kg/dag administrerat från 7 till 21 dagar *post partum*).

Innehåll

Varje 30 mg hård kapsel innehåller: Oseltamivirfosfat motsvarande 30 mg oseltamivir, pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse), talk, povidon, kroskarmellosnatrium och natriumstearylfumarat. Kapselhöljet innehåller gelatin, färgämnen (gul järnoxid E 172, röd järnoxid E 172, titandioxid E 171, FD och C blå 2 indigokarmin E 132) och shellak.

Varje 45 mg hård kapsel innehåller: Oseltamivirfosfat motsvarande 45 mg oseltamivir, pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse), talk, povidon, kroskarmellosnatrium och natriumstearylfumarat. Kapselhöljet innehåller gelatin, färgämnen (svart järnoxid E 172, titandioxid E 171, FD och C blå 2 indigokarmin E 132) och shellak.

Varje 75 mg hård kapsel innehåller: Oseltamivirfosfat motsvarande 75 mg oseltamivir, pregelatiniserad stärkelse (härstammar från majsstärkelse), talk, povidon, kroskarmellosnatrium och natriumstearylfumarat. Kapselhöljet innehåller gelatin, färgämnen (gul järnoxid E 172, röd järnoxid E 172, svart järnoxid E 172, titandioxid E 171, FD och C blå 2 indigokarmin E 132) och shellak.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Oseltamivir

Miljörisk: Användning av oseltamivir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Oseltamivir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Oseltamivir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Note . Tamiflu is oseltamivir ethylester phosphate (OEP; CAS no. 204255-11-8), formulated as a salt for oral administration. Oseltamivir ethylester (OE; CAS no. 196618-13-0) is a prodrug of the actual active substance, oseltamivir acid (OA; CAS no. 187227-45-8). [2]

Identification and characterisation

Brand name: Tamiflu [1]

API: Oseltamivir ethylester phosphate (OEP) [1]

CAS number: 204255-11-8 [1]

Molecular weight: 410.401 [1]

API: Oseltamivir ethylester (OE)

CAS number: 196618-13-0

Molecular weight: 312.407

API: Oseltamivir acid (OA)

CAS number: 187227-45-8

Molecular weight: 284.354

Physico-chemical properties

Aqueous solubility >200 mg/L (pH 5.14, 22 °C) OEP [1]

Dissociation constant pKa = 3.6 QSAR OA [2], pKb = 8.9 QSAR OA [2]

Melting point 192-196 °C OEP [1]

Boiling point 445.2 °C QSAR OE

Vapour pressure 1.74E-06 Pa (25 °C) QSAR OE

K_H 2.96E-11 Pa*m³/mol QSAR OE

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.0004 \mu\text{g/l}$$

Where:

Sold quantity (OEP) = 3.8239 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021

A = Sold quantity (calculated) = 2.9108 kg/y calculated sales data for OE

R = Removal rate = 0 % Default value [3]

P = Population of Sweden = 10 000 000

V = Volume of Wastewater = 200 L/day Default value [3]

D = Factor for Dilution = 10 Default value [3]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [4]

ErC50 96 h (growth rate) = 463 mg/l nominal (OECD 201) OEP

NOErC 96 h (growth rate) = 46 mg/L nominal (OECD 201) OEP

EbC50 96 h (biomass) = 59 mg/l nominal (OECD 201) OEP

NOEbC 96 h (biomass) = 10 mg/L nominal (OECD 201) OEP

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [5]

ErC50 72 h (growth rate) >100 mg/l nominal (OECD 201) OE+OA 1:4

EyC50 72 h (yield) = 60.3 mg/l nominal (OECD 201) OE+OA 1:4

NOEC 72 h = 10 mg/L nominal (OECD 201) OE+OA 1:4

Water-flea (*Daphnia magna*): [6]

NOEC 21 d (overall; i.e. for the endpoints survival of parental daphnids, length of parental daphnids, weight of parental daphnids and number of offspring per female) = 1 mg/L nominal (OECD 211) OE+OA 1:4

Zebra fish (*Danio rerio*), Early Life-Stage Toxicity Test: [7]

NOEC 32 d (overall; i.e. for the endpoints hatching success, post-hatch mortality, total length, dry weight) = 1 mg/L nominal (OECD 210) OE+OA 1:4

Micro-organisms: [2]

NOEC 4 h (inhibition of nitrification) = 256 mg/L nominal (ISO 9509) OA

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. A NOEC of 1000 µg/L for *Daphnia* and fish has been used for this calculation. [2]

$PNEC = 1000 \mu\text{g/l} / 10 = 100 \mu\text{g/l}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.0004 µg/l

PNEC Predicted No Effect Concentration = 100 µg/L

Ratio PEC/PNEC = 0.000004

PEC/PNEC = 0.0004/100 = 0.000004 for Oseltamivir ethylester (OE) which justifies the phrase 'Use of Oseltamivir has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: [8]

3% after 28 days of incubation CO₂/ThCO₂ (OECD 301 B) OEP

not readily biodegradable

Inherent biodegradability:

4% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 302 C) OEP [9]

≤5% after 50 days of incubation (porous pot) Parent (OECD 303 A) OE+OA 4:1 [10]

≤5% after 50 days of incubation (porous pot) Parent (OECD 303 A) OE+OA 1:4 [10]

not inherently biodegradable

Other degradation information:

not biodegradable (OECD 308) OE+OA 1:4 [11]

0% after 62 days (OECD 311) OEP [12]

anaerobically not biodegradable

Abiotic Degradation

Hydrolysis: [9]

2% after 5 days (incubation in the dark) (no guideline)

Photodegradation: [9]

13% after 5 days (incubation as in Algae testing) (no guideline)

Oseltamivir ethylester phosphate (OEP) is not readily degradable. This justifies the phrase 'Oseltamivir ethylester phosphate (OEP) is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log K_{OW} = 0.36$ (pH 7.4, 25 °C) OEP [1]

$\log K_{OW} = 0.95$ (KOWWIN v1.68 estimate) QSAR OE

Oseltamivir ethylester phosphate (OEP) has low potential for bioaccumulation ($\log KOW < 4$).

Excretion/metabolism

Oseltamivir is formulated as oseltamivir ester phosphate, which is metabolised at approximately 80% to the active oseltamivir carboxylic acid metabolite. [2]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Oseltamivir. <https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm>
2. Straub JO (2009): An environmental risk assessment for oseltamivir (Tamiflu®) for sewage works and surface waters under seasonal influenza and pandemic use conditions. *Ecotoxicol Environ Saf* 72(6): 1625-1634.
3. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2
4. Study Report: NOTOX Project 228713. Fresh water algal growth inhibition test with RO 64-0796/002, July 1998.
5. Study Report: Springborn Smithers study no. 1114.000.430: Oseltamivir (Ester + Carboxylate) Mixture 20:80 (w/w): Alga, growth inhibition test with *Pseudokirchneriella subcapitata* (syn. *Selenastrum capricornutum*) under static conditions, February 2008.
6. Study Report: Springborn Smithers study no. 1114.000.230: Oseltamivir (Ester + Carboxylate) Mixture 20:80 (w/w): Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi static conditions, January 2008.
7. Study Report: Springborn Smithers study no. 1114.000.122: Oseltamivir (Ester + Carboxylate) Mixture 20:80 (w/w): Early Life-Stage Toxicity Test with Zebra Fish (*Danio rerio* syn. *Brachydanio rerio*) under flow-through conditions, May 2008.
8. Study Report: NOTOX Project 228724. Determination of 'Ready' Biodegradability: Carbon dioxide (CO₂) Evolution Test (Modified Sturm Test) with RO 64-0796/002, May 1998.
9. Study Report: BMG study no. 1405/b-05. OSELTAMIVIR PHOSPHATE SK: Inherent Biodegradability - Evaluation of the Aerobic Biodegradability in an Aqueous Medium: Modified MITI Test (II), June 2006.
10. Study Report: Springborn Smithers study no. 1698.6104: Determination of the Inherent Biodegradability of Oseltamivir by the Porous Pot Test, Based on OECD 303 A Guideline and the OPPTS Method 835.3220, January 2008.
11. Study Report: Springborn Smithers Study no. 1114.000.750. Oseltamivir (Ester + Carboxylate) Mixture 20:80 (w/w): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems, April 2008.
12. Study Report: BMG study no. 1405/a-05. OSELTAMIVIR PHOSPHATE SK: Ultimate Biodegradability - Evaluation of the Anaerobic Biodegradability in an Aqueous Medium: ISO 11734: 1995, June 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tamiflu 30 mg hårda kapslar

10 år

Tamiflu 45 mg hårda kapslar

10 år

Tamiflu 75 mg hårda kapslar

10 år

Förvaring

Förvaring av apoteksberedd suspension

10 dagars hållbarhet vid förvaring vid högst 25°C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaring av aptoteksberedd suspension, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Extemporeformulering

När kommersiellt tillverkat Tamiflu pulver till oral suspension inte finns tillgängligt

Kommersiellt tillverkat Tamiflu till oral suspension (6 mg/ml) är den rekommenderade beredningsformen till pediatrika och vuxna patienter som har svårt att svälja kapslar eller där lägre doser behövs. I händelse av att kommersiellt tillverkat Tamiflu pulver till oral suspension inte finns tillgängligt kan farmaceuten bereda en suspension (6 mg/ml) från Tamiflu kapslar. Alternativt kan patienter själva bereda suspensionen från kapslar i hemmet.

Apoteksberedningen är att föredra framför beredning i hemmet. Detaljerad information om beredning i hemmet finns i bipacksedeln för Tamiflu kapslar under "Bereda Tamiflu-lösning i hemmet".

Sprutor med lämplig volym och gradering bör tillhandahållas för administrering av den apoteksberedda suspensionen såväl som för förfarandet i samband med beredningen i hemmet. I båda fallen bör korrekta volymer finnas markerade på sprutorna.

Apoteksberedning

Apoteksberedd 6 mg/ml suspension beredd från kapslar

Vuxna, ungdomar och småbarn och barn äldre än 1 år som har svårt att svälja hela kapslar

Denna procedur beskriver beredningen av en 6 mg/ml suspension som förser en patient med tillräckligt med läkemedel för en 5-dagars behandlingskur eller en 10-dagars preventionskur. För immunsupprimerade patienter behövs en 10-dagars behandlingskur.

Farmaceuten kan bereda en 6 mg/ml suspension från Tamiflu 30 mg, 45 mg eller 75 mg kapslar genom att använda vatten innehållande 0,05 % w/v (vikt/volymprocent) natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel.

Först beräknas den totala volymen som krävs för beredning och blandning för att erhålla en 5-dagars behandlingskur eller en 10-dagars preventionskur till patienten. Den totala volymen som krävs bestäms av patientens vikt enligt rekommendationerna i tabellen nedan. För att möjliggöra att korrekt volym av upp till 10 doser dras upp (2 doser per dag vid behandling i 5 dagar), ska kolumnen nedan som visar förlust vid mätning beaktas vid beredning.

För immunsupprimerade patienter beräknas den totala volymen som krävs för beredning och blandning för att erhålla en 10-dagars behandlingskur till patienten. Den totala volymen som krävs visas i tabellen nedan för immunsupprimerade patienter och bestäms av patientens vikt. För att möjliggöra att korrekt volym av upp till 20 doser dras upp (2 doser per dag vid behandling i 10 dagar), ska kolumnen nedan som visar förlust vid mätning beaktas vid beredning.

Volym av apoteksberedd 6 mg/ml suspension baserad på patientens vikt för 5-dagars behandlingskur eller 10-dagars preventionskur

Kroppsvikt (kg)	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Ej beaktad förlust vid mätning	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Beaktad förlust vid mätning
10 kg till 15 kg	50 ml	60 ml eller 75 ml*
> 15 kg till 23 kg	75 ml	90 ml eller 100 ml*
> 23 kg till 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (eller 150 ml)*

*Beroende på vilken kapselstyrka som används.

Volym av apoteksberedd 6 mg/ml suspension baserad på patientens vikt för 10-dagars behandling av immunsupprimerade patienter

Kroppsvikt (kg)	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Ej beaktad förlust vid mätning	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Beaktad förlust vid mätning
10 kg to 15 kg	100 ml	125 ml
>15 kg to 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg to 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Därefter bestäms antalet kapslar och volymen av vehikeln (vatten innehållande 0,05 % vikt/volymprocent natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel) som behövs för att bereda den totala volymen (beräknad från tabellen ovan) av apoteksberedd 6 mg/ml suspension som visas i tabellen nedan:

Antal kapslar och volym vehikel som behövs för att bereda den totala volymen av en apoteksberedd 6 mg/ml suspension (för 5-dagars behandling eller 10-dagars prevention)

Total volym av färdigblandad suspension att bereda	Antal Tamiflu kapslar som krävs (mg oseltamivir)			Volym vehikel som krävs
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Använd alternativ kapselstyrka*	8 kapslar (360 mg)	12 kapslar (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapslar (450 mg)	10 kapslar (450 mg)	15 kapslar (450 mg)	74 ml
90 ml	Använd alternativ kapselstyrka*	12 kapslar (540 mg)	18 kapslar (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapslar (600 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	20 kapslar (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapslar (750 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	25 kapslar (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapslar (825 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	Använd alternativ kapselstyrka*	136 ml

*Ingen kombination med denna kapselstyrka kan användas för att uppnå önskad koncentration, använd därför en alternativ kapselstyrka.

Antal kapslar och volym vehikel som behövs för att bereda den totala volymen av en apoteksberedd 6 mg/ml suspension (för 10-dagars behandling av immunsupprimerade patienter)

Total volym av färdigblandad suspension att bereda	Antal Tamiflu kapslar som krävs (mg oseltamivir)			Volym vehikel som krävs
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 kapslar (750 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	25 kapslar (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 kapslar (1120 mg)	25 kapslar (1120 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	185 ml
250 ml	20 kapslar (1500 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	50 kapslar (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 kapslar (1800 mg)	40 kapslar (1800 mg)	60 kapslar (1800 mg)	296 ml

* Ingen kombination med denna kapselstyrka kan användas för att uppnå önskad koncentration, använd därför en alternativ kapselstyrka.

Följ sedan proceduren nedan för beredning av 6 mg/ml suspension från Tamiflu kapslar:

1. Häll den angivna mängden vatten innehållande 0,05 % vikt/volympcent natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel i en glasbägare av lämplig storlek.
2. Öppna angivet antal Tamiflu kapslar och töm innehållet från varje kapsel direkt i det konserverade vattnet i glasbägaren.

3. Rör om med lämpligt omrörningsverktyg under 2 minuter.
(Notera: Läkemedelssubstansen oseltamivirfosfat löser sig lätt i vatten. Suspensionen bildas av några av hjälpämnen i Tamiflu kapslar, som är olösliga.)
4. Flytta suspensionen till en bärnstensfärgad glasflaska eller en bärnstensfärgad polyetenetereftalat (PET) flaska. En tratt kan användas för att undvika spill.
5. Förslut flaskan med en barnsäker kork.
6. Sätt en tilläggsetikett på flaskan med texten "Skakas försiktigt före användning".
(Notera: Den beredda suspensionen ska skakas försiktigt före administrering för att minimera risken för att det kommer in luft i suspensionen.)
7. Instruera föräldern eller vårdgivaren att allt material som återstår efter behandlingen avslutats måste kasseras. Det rekommenderas att denna information ges antingen genom att fästa en tilläggsetikett på flaskan eller lägga till en upplysning på apotekets instruktionsetikett.
8. Sätt på en etikett med tillämpligt utgångsdatum enligt förvaringsanvisningar.

Sätt på en apoteketikett på flaskan med patientens namn, doseringsinstruktioner, används senast-datum, läkemedlets namn och annan erforderlig information i enlighet med lokala apoteksbestämmelser. Se nedanstående tabell för korrekta doseringsinstruktioner.

Doseringstabell för apoteksberedd 6 mg/ml suspension beredd från Tamiflu kapslar för patienter från ett års ålder

Kroppsvikt (kg)	Dos (mg)	Volym per dos 6 mg/ml	Behandlingsdos (i 5 dagar)	Behandlingsdos (i 10 dagar*) immunsupprimerade patienter	Preventionsdos (i 10 dagar)
10 kg till 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml två gånger dagligen	5 ml två gånger dagligen	5 ml en gång dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml två gånger dagligen	7,5 ml två gånger dagligen	7,5 ml en gång dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml två gånger dagligen	10 ml två gånger dagligen	10 ml en gång dagligen
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml två gånger dagligen	12,5 ml två gånger dagligen	12,5 ml en gång dagligen

* Rekommenderad duration för immunsupprimerade patienter (≥1 års ålder) är **10 dagar**. Se *Särskilda patientgrupper, Immunsupprimerade patienter* för ytterligare information.

Dra upp den apoteksberedda suspensionen med en graderad oral spruta som är avsedd för att mäta upp små mängder suspension. Om möjligt, markera eller stryk för graderingen på den orala sprutan som motsvarar bestämd dos (enligt doseringstabellen ovan) på sprutan för varje patient.

Rätt dos måste blandas av vårdgivaren med en lika stor mängd flytande sötat livsmedel, som socker upplöst i vatten, chokladsås, saft, dessertsås (som t.ex. karamell- eller kolasås) för att dölja den bittra smaken.

Spädbarn yngre än 1 år

Denna procedur beskriver beredningen av en 6 mg/ml suspension som förser en patient med tillräckligt med läkemedel för en 5-dagars behandlingskur eller en 10 dagars preventionskur. För immunsupprimerade patienter behövs en 10-dagars behandlingskur till patienten.

Farmaceuten kan bereda en 6 mg/ml suspension från Tamiflu 30 mg, 45 mg eller 75 mg kapslar genom att använda vatten innehållande 0,05 % vikt/volympcent natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel.

Först beräknas den totala volymen som krävs för beredning och blandning till varje patient. Den totala volymen som krävs bestäms av patientens vikt enligt rekommendationerna i tabellen nedan. För att möjliggöra att korrekt volym av upp till 10 doser dras upp (2 doser per dag vid behandling i 5 dagar), ska kolumnen nedan som visar förlust vid mätning beaktas vid beredning.

För immunsupprimerade patienter beräknas den totala volymen som krävs för beredning och blandning för att erhålla en 10-dagars behandlingskur till patienten. Den totala volymen som krävs visas i tabellen nedan för immunsupprimerade patienter och bestäms av patientens vikt. För att möjliggöra att korrekt volym av upp till 20 doser dras upp (2 doser per dag vid behandling i 10 dagar), ska kolumnen nedan som visar förlust vid mätning beaktas vid beredning

Volym av apoteksberedd 6 mg/ml suspension baserad på patientens vikt (för 5-dagars behandling eller 10-dagars prevention)

Kroppsvikt (kg)	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Ej beaktad förlust vid mätning	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Beaktad förlust vid mätning
≤ 7 kg	upp till 40 ml	50 ml
> 7 kg till 10 kg	50 ml	60 ml eller 75 ml*

*Beroende på vilken kapselstyrka som används.

Volym av apoteksberedd 6 mg/ml suspension baserad på patientens vikt (för 10-dagars behandling av immunsupprimerade patienter)

Kroppsvikt (kg)	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Ej beaktad förlust vid mätning	Total volym att blanda per patientvikt (ml) Beaktad förlust vid mätning
≤ 7 kg	upp till 80 ml	100 ml
> 7 kg till 10 kg	100 ml	125 ml

Därefter bestäms antal kapslar och volymen av vehikeln (vatten innehållande 0,05 % vikt/volympcent natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel) som behövs för att bereda den totala volymen (beräknad från tabellen ovan) av apoteksberedd 6 mg/ml suspension som visas i tabellen nedan:

Antal kapslar och volym vehikel som behövs för att bereda den totala volymen av en apoteksberedd 6 mg/ml suspension (för 5-dagars behandling eller 10-dagars prevention)

Total volym av färdigblandad suspen- sion att bereda	Antal Tamiflu kapslar som krävs (mg oseltamivir)			Volym vehikel som behövs
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapslar	Använd alternativ	10 kapslar	49,5 ml

Total volym av färdigblandad suspension att bereda	Antal Tamiflu kapslar som krävs (mg oseltamivir)			Volym vehikel som behövs
	75 mg	45 mg	30 mg	
	(300 mg)	kapselstyrka*	(300 mg)	
60 ml	Använd alternativ kapselstyrka*	8 kapslar (360 mg)	12 kapslar (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapslar (450 mg)	10 kapslar (450 mg)	15 kapslar (450 mg)	74 ml

* Ingen kombination med denna kapselstyrka kan användas för att uppnå önskad koncentration, använd därför en alternativ kapselstyrka.

Antal kapslar och volym vehikel som behövs för att bereda den totala volymen av en apoteksberedd 6 mg/ml suspension (för 10-dagars behandling av immunsupprimerade patienter)

Total volym av färdigblandad suspension att bereda	Antal Tamiflu kapslar som krävs (mg oseltamivir)			Volym vehikel som behövs
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 kapslar (600 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	20 kapslar (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapslar (750 mg)	Använd alternativ kapselstyrka*	25 kapslar (750 mg)	123,5 ml

* Ingen kombination med denna kapselstyrka kan användas för att uppnå önskad koncentration, använd därför en alternativ kapselstyrka.

Följ sedan proceduren nedan för beredning av 6 mg/ml suspension från Tamiflu kapslar:

1. Häll den angivna mängden vatten innehållande 0,05 % vikt/volympcent natriumbensoat tillsatt som ett konserveringsmedel i en glasbägare av lämplig storlek.
2. Öppna angivet antal Tamiflu kapslar och töm innehållet från varje kapsel direkt i det konserverade vattnet i glasbägaren.
3. Rör om med lämpligt omrörningsverktyg under 2 minuter.
(Notera: Läkemedelssubstansen oseltamivirfosfat löser sig lätt i vatten. Suspensionen bildas av några av hjälpämnen i Tamiflu kapslar, som är olösliga.)
4. Flytta suspensionen till en bärnstensfärgad glasflaska eller en bärnstensfärgad polyetenetereftalat (PET) flaska. En trätt kan användas för att undvika spill.
5. Förslut flaskan med en barnsäker kork.
6. Sätt en tilläggsetikett på flaskan med texten "Skakas försiktigt före användning".
(Notera: Den beredda suspensionen ska skakas försiktigt före administrering för att minimera risken för att det kommer in luft i suspensionen.)
7. Instruera föräldern eller vårdgivaren att allt material som återstår efter behandlingen avslutats måste kasseras. Det rekommenderas att denna information ges antingen genom att fästa en tilläggsetikett på flaskan eller lägga till en upplysning på apotekets instruktionsetikett.
8. Sätt på en etikett med tillämpligt utgångsdatum enligt förvaringsanvisningar.

Sätt på en apoteketikett på flaskan med patientens namn, doseringsinstruktioner, används senast-datum, läkemedlets namn och annan erforderlig information i enlighet med lokala apoteksbestämmelser. Se nedanstående tabell för korrekta doseringsinstruktioner.

Doseringstabell för apoteksberedd 6 mg/ml suspension beredd från Tamiflu kapslar för spädbarn yngre än 1 års ålder

Kroppsvikt (avrundad till närmaste 0,5 kg)	Dos (mg)	Volym per dos (6 mg/ml)	Behandlingsdos (i 5 dagar)	Behandlingsdos (i 10 dagar*) immun-supprimerade patienter	Preventionsdos (i 10 dagar)	Storlek på doserings- sprutan som ska användas (0,1 ml gradering)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml två gånger dagligen	1,5 ml två gånger dagligen	1,5 ml en gång dagligen	2,0 ml eller 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml två gånger dagligen	1,8 ml två gånger dagligen	1,8 ml en gång dagligen	2,0 ml eller 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml två gånger dagligen	2,0 ml två gånger dagligen	2,0 ml en gång dagligen	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml två gånger dagligen	2,3 ml två gånger dagligen	2,3 ml en gång dagligen	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml två gånger dagligen	2,5 ml två gånger dagligen	2,5 ml en gång dagligen	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml två gånger dagligen	2,8 ml två gånger dagligen	2,8 ml en gång dagligen	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml två gånger dagligen	3,0 ml två gånger dagligen	3,0 ml en gång dagligen	3,0 ml (eller 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml två gånger dagligen	3,3 ml två gånger dagligen	3,3 ml en gång dagligen	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml två gånger dagligen	3,5 ml två gånger dagligen	3,5 ml en gång dagligen	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml två gånger dagligen	3,8 ml två gånger dagligen	3,8 ml en gång dagligen	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml två gånger dagligen	4,0 ml två gånger dagligen	4,0 ml en gång dagligen	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml			4,3 ml en gång dagligen	5,0 ml

Kroppsvikt (avrundad till närmaste 0,5 kg)	Dos (mg)	Volym per dos (6 mg/ml)	Behandlingsdos (i 5 dagar)	Behandlingsdos (i 10 dagar*) immun-supprimerade patienter	Preventionsdos (i 10 dagar)	Storlek på doserings- sprutan som ska användas (0,1 ml gradering)
			4,3 ml två gångar dagligen	4,3 ml två gångar dagligen		
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml två gångar dagligen	4,5 ml två gångar dagligen	4,5 ml en gång dagligen	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml två gångar dagligen	4,8 ml två gångar dagligen	4,8 ml en gång dagligen	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml två gångar dagligen	5,0 ml två gångar dagligen	5,0 ml en gång dagligen	5,0 ml

** Rekommenderad duration för immunsupprimerade spädbarn (0-12 månaders ålder) är **10 dagar**. Se *Särskilda patientgrupper, Immunsupprimerade patienter* för ytterligare information.

Dra upp den apoteksberedda suspensionen med en graderad oral spruta som är avsedd för att mäta små mängder suspension. Om möjligt, markera eller stryk för graderingen på den orala sprutan som motsvarar bestämd dos (enligt doseringstabellerna ovan) på sprutan till varje patient.

Rätt dos måste blandas av vårdgivaren med en lika stor mängd flytande sötat livsmedel, som socker upplöst i vatten, chokladsås, saft, dessertsås (som t.ex. karamell- eller kolasås) för att dölja den bittra smaken

Beredning i hemmet

När kommersiellt tillverkat Tamiflu oral suspension inte finns tillgängligt ska en apoteksberedd suspension beredd från Tamiflu kapslar användas (se detaljerade instruktioner ovan). Om den kommersiellt tillverkade Tamiflu orala suspensionen och den apoteksberedda suspensionen inte heller finns tillgänglig kan Tamiflu suspension beredas i hemmet.

När kapslar i lämpliga styrkor finns tillgängliga för de doser som behövs, ges dosen genom att kapslarna öppnas och innehållet blandas med högst en tesked av något passande sötat livsmedel. Den bittra smaken kan döljas med livsmedel såsom socker upplöst i vatten, chokladsås, saft, dessertsåser (som t.ex. karamell- eller kolasås). Lösningen ska röras om och allt ska ges till patienten. Lösningen måste sväljas genast efter beredningen.

När endast 75 mg kapslar finns tillgängliga och doser på 30 mg eller 45 mg behövs innefattar beredningsförfarandet av Tamiflu suspension ytterligare steg. Detaljerade instruktioner finns i bipacksedeln för Tamiflu kapslar under "Bereda Tamiflu-lösning i hemmet".

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tamiflu 30 mg hårda kapslar

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

Tamiflu 45 mg hårda kapslar

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

Tamiflu 75 mg hårda kapslar

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

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 30 mg Ljus gul ogenomskinlig underdel präglad med ROCHE och en ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med 30 mg, blå tryckfärg.

10 styck blister, 200:63, F

Kapsel, hård 45 mg Grå ogenomskinlig underdel präglad med ROCHE och en grå ogenomskinlig överdel präglad med 45 mg, blå tryckfärg.

10 styck blister, 200:63, F

Kapsel, hård 75 mg Grå ogenomskinlig underdel präglad med ROCHE och ljus gul ogenomskinlig överdel präglad med 75 mg, blå tryckfärg.

10 styck blister, 213:63, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 30 mg