

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tamiflu 12 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g jauhetta oraalisuspensiota varten sisältää oseltamiviirifosfaattia, joka vastaa 30 mg:aa oseltamiviiria.

Valmistuksen jälkeen jokainen ml suspensiota sisältää 12 mg oseltamiviiria.

Pullo valmistusta suspensiota (75 ml) sisältää 900 mg vaikuttavaa ainetta (oseltamiviiri).

Pullo, jossa on 30 g jauhetta oraalisuspensiota varten, sisältää 25,713 g sorbitolia. Yhdestä 45 mg:n oseltamiviiriannoksesta kaksi kertaa vuorokaudessa annettuna saa 2,6 g sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Jauhe on valkoista tai vaaleankeltaista, rakeista tai kokkareista.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### *Influenssan hoito*

1-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla, joilla on influenssalle tyypillisiä oireita, kun influenssavirusta on todettu esiintyvän paikkakunnalla. Teho on osoitettu, kun hoito aloitetaan kahden vuorokauden kuluessa ensi oireiden alkamisesta. Käyttöaihe perustuu normaalin influenssaepidemian aikana suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin, kun pääasiallinen aiheuttaja oli influenssa A -virus (ks. kohta 5.1).

Tamiflu on tarkoitettu alle 12 kk:n ikäisten lasten influenssan hoitoon pandemian aikana (ks. kohta 5.2).

#### *Influenssan ehkäisy*

- Aikuisilla sekä 1-vuotiailla ja tätä vanhemmilla lapsilla kliinisesti diagnosoidulle influenssatapaukselle altistumisen jälkeen, kun influenssaa on todettu esiintyvän paikkakunnalla.
- Tamiflun tarkoituksenmukainen käyttö influenssan ehkäisyyn on tutkittava tapauskohtaisesti ottaen huomioon olosuhteet ja suojausta tarvitseva väestöryhmä. Poikkeustilanteissa (esim. pandemian aikana sekä tapauksissa, joissa esiintyvä viruskanta ja rokotteen viruskannat eivät vastaa toisiaan) epidemian aikaista ehkäisyä voidaan harkita aikuisille sekä 1-vuotiaille ja tätä vanhemmille lapsille.
- Tamiflu on tarkoitettu pandemian aikana alle 12 kk:n ikäisille lapsille influenssalle altistumisen jälkeiseen ehkäisyyn (ks. kohta 5.2).

Tamiflu ei korvaa influenssarokotusta.

Antiviraalisten lääkkeiden käytön influenssan hoidossa ja ehkäisyssä tulee perustua virallisiin suosituksiin. Päätöksissä, jotka liittyvät antiviraalisten lääkkeiden käyttöön influenssan hoidossa ja

ehkäisyssä, on huomioitava esiintyvien influenssavirusten ominaisuudet sekä sairauden merkitys eri maantieteellisillä alueilla ja eri potilasryhmissä.

Rajalliseen farmakokineettiseen ja turvallisuustietoon perustuen Tamifluta voidaan antaa alle 12 kk:n ikäisille lapsille influenssan hoitoon pandemian aikana. Hoitavan lääkärin on otettava huomioon viruskannan patogeenisuus ja potilaan peruskunto varmistaakseen, että lääkityksestä on potentiaalista hyötyä lapselle.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Tamiflu-suspensio ja Tamiflu-kapseli ovat bioekvivalentteja lääkemuotoja. 75 mg:n annos voidaan annostella joko

- yhtenä 75 mg:n kapselina tai
- yhtenä 30 mg:n ja yhtenä 45 mg:n kapselina tai
- yhtenä 30 mg:n ja yhtenä 45 mg:n oraalisuspensioannoksena.

Aikuiset ja lapset (> 40 kg), jotka kykenevät nielemään kapseleita, voivat ottaa vastaavan annoksen Tamiflu-kapseleita.

#### *Influenssan hoito*

Hoito on aloitettava mahdollisimman pian kahden ensimmäisen vuorokauden aikana influenssaoireiden alkamisesta.

➤ Nuoret (13–17-vuotiaat) ja aikuiset: Suositeltu annos on 75 mg oseltamiviiria suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

➤ Yli 1-vuotiaat pikkulapset ja 2–12-vuotiaat lapset: Tamiflu-oraalisuspension suositusannos esitetään alla olevassa taulukossa. Tamiflu 30 mg ja 45 mg kapselit ovat vaihtoehtona Tamiflu-oraalisuspension suositusannokselle.

Seuraavaa painonmukaista annostusohjetta suositellaan 1-vuotiaille ja tätä vanhemmille potilaille:

<b>Paino</b>	<b>Suosittelut annos 5 päivän hoidolle</b>
Alle tai tasan 15 kg	30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
15 - 23 kg	45 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
23 - 40 kg	60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
40 kg	75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

Pakkaus sisältää ruiskun, jolla voidaan annostella 30 mg, 45 mg tai 60 mg oraalisuspensiota. Jotta lääke voidaan annostella tarkasti, ainoastaan pakkauksessa olevaa ruiskua tulee käyttää.

Yli 40 kg painavat lapset ja lapset, jotka kykenevät nielemään kapseleita, voidaan hoitaa aikuisten annostuksella 75 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan Tamiflu-oraalisuspension suositellun annoksen sijaan.

➤ Alle 12 kk:n ikäiset lapset: Pandemian aikana suositeltu hoitoannos alle 12 kk:n ikäisille lapsille on 2 - 3 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa. Rajallinen farmakokineettinen tieto osoittaa, että näillä annoksilla saadaan suurimmalle osalle potilaista vastaava lääkeainealtistus plasmassa, joka on todettu kliinisesti tehokkaaksi vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla (ks. kohta 5.2). Seuraavaa painonmukaista annostusohjetta suositellaan alle 1-vuotiaiden lasten hoitoon:

<b>Ikä</b>	<b>Suosittelut annos 5 vuorokauden hoidolle</b>
3 - 12 kk	3 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
1 - 3 kk	2,5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
0 - 1 kk*	2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa

\* Alle kuukauden ikäisille lapsille ei ole saatavilla tietoa Tamiflun annostelusta.

Tamiflun annostelun alle vuoden ikäisille lapsille on perustuttava lääkärin harkintaan hoidon mahdollisista hyödyistä ja haitoista lapselle.

### Influenssan ehkäisy

#### Altistumisen jälkeinen ehkäisy

➤ Nuoret (13–17-vuotiaat) ja aikuiset: Suositeltu annos ehkäistä influenssa, joka aiheutuu läheisestä kontaktista infektoituneeseen henkilöön, on 75 mg oseltamiviiria kerran vuorokaudessa vähintään 10 vuorokauden ajan. Hoidon tulisi alkaa mahdollisimman pian ja viimeistään kahden vuorokauden sisällä altistumisesta tartunnan aiheuttajalle.

➤ Yli 1-vuotiaat pikkulapset ja 2–12-vuotiaat lapset: Tamiflu 30 mg ja 45 mg kapselit ovat vaihtoehtona Tamiflu-oraalisuspension suositusannokselle.

Tamiflun suositeltu altistumisen jälkeinen ehkäisyannos on:

<b>Paino</b>	<b>Suosittelut annos 10 vuorokauden ehkäisylle</b>
Alle tai tasan 15 kg	30 mg kerran vuorokaudessa
15 - 23 kg	45 mg kerran vuorokaudessa
23 - 40 kg	60 mg kerran vuorokaudessa
40 kg	75 mg kerran vuorokaudessa

Pakkaus sisältää ruiskun, jolla voidaan annostella 30 mg, 45 mg tai 60 mg oraalisuspensiota. Jotta lääke voidaan annostella tarkasti, ainoastaan pakkauksessa olevaa ruiskua tulee käyttää.

On suositeltavaa valmistaa Tamiflu-oraalisuspensio apteekissa ennen potilaalle antamista (ks. kohta 6.6).

Yli 40 kg painaville lapsille ja lapsille jotka kykenevät nielemään kapseleita, voidaan Tamiflu-suspension suositellun annoksen sijaan antaa influenssan ehkäisyksi 75 mg:n kapseli kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

➤ Alle 12 kk:n ikäiset lapset: Pandemian aikana suositeltu ehkäisyannos alle 12 kk:n ikäisille lapsille on puolet päivittäisestä hoitoannoksesta. Tämä perustuu kliiniseen tutkimustietoon yli 1-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla, ja osoittaa ehkäisyannoksen, vastaten puolta päivän hoitoannoksesta, olevan kliinisesti tehokas influenssan ehkäisyssä. Seuraavaa painonmukaista annostusohjetta suositellaan alle 1-vuotiaiden lasten ehkäisyyn:

<b>Ikä</b>	<b>Suosittelut annos 10 vuorokauden ehkäisylle</b>
3 - 12 kk	3 mg/kg kerran vuorokaudessa
1 - 3 kk	2,5 mg/kg kerran vuorokaudessa
0 - 1 kk*	2 mg/kg kerran vuorokaudessa

\* Alle kuukauden ikäisille lapsille ei ole saatavilla tietoa Tamiflun annostelusta.

Tamiflun annostelun alle vuoden ikäisille lapsille on perustuttava lääkärin harkintaan ehkäisyn mahdollisista hyödyistä ja haitoista lapselle.

#### Ehkäisy influenssaepidemian aikana

Influenssan puhjettua paikkakunnalla suositeltu annos influenssan ehkäisyssä on 75 mg oseltamiviiria kerran vuorokaudessa jopa 6 viikon ajan.

Erityiset potilasryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla influenssan hoito- tai ehkäisyannoksen tarkistaminen ei ole tarpeen. Tutkimuksia ei ole tehty lapsipotilailla, joilla on maksan häiriöitä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

**Influenssan hoito:** Annoksen tarkistamista suositellaan aikuisille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Suositusannostukset esitetään alla olevassa taulukossa.

<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>	<b>Suosittelut hoitoannos</b>
> 30 (ml/min)	75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
> 10 - ≤ 30 (ml/min)	75 mg kerran vuorokaudessa, tai 30 mg suspensiota kaksi kertaa vuorokaudessa, tai 30 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa
≤ 10 (ml/min)	Ei suositella
Dialyysipotilaat	Ei suositella

**Influenssan ehkäisy:** Annoksen tarkistamista suositellaan aikuisille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kuten alla olevasta taulukosta ilmenee.

<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>	<b>Suosittelut annos ehkäisyyn</b>
> 30 (ml/min)	75 mg kerran vuorokaudessa
> 10 - ≤ 30 (ml/min)	75 mg joka toinen päivä, tai 30 mg suspensiota kerran vuorokaudessa, tai 30 mg kapseli kerran vuorokaudessa
≤ 10 (ml/min)	Ei suositella
Dialyysipotilaat	Ei suositella

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen tarkistaminen ei ole tarpeen, ellei ole merkkejä vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

### *Lapset*

Annossuosituksia lapsille ei voida tehdä, koska kliinistä tutkimustietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole riittävästi.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Oseltamiviiri on tehokas ainoastaan influenssavirusten aiheuttamassa sairaudessa. Sen tehosta muiden kuin influenssatyyppien aiheuttamissa sairauksissa ei ole mitään näyttöä.

Oseltamiviirin turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa myöskään potilailla, joiden terveydentila on niin vakava tai epästabiili, että heillä katsotaan olevan välitön riski joutua sairaalahoitoon.

Oseltamiviirin turvallisuutta ja tehoa influenssan hoidossa tai ehkäisyssä ei ole osoitettu potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Tamiflun tehoa kroonista sydän- ja/tai hengityselinsairautta sairastavien henkilöiden hoidossa ei ole osoitettu. Komplikaatioiden esiintyvyydessä ei hoito- ja plaseboryhmien välillä havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

**Tamiflu ei korvaa influenssarokotusta.** Tamiflun käyttö ei vaikuta vuosittaisen influenssarokotuksen kohderyhmään. Suoja influenssaa vastaan kestää niin kauan kuin Tamifluta käytetään. Tamifluta tulisi käyttää influenssan hoitoon ja ehkäisyyn ainoastaan silloin, kun luotettavilla epidemiologisilla tiedoilla osoitetaan influenssavirusta esiintyvän paikkakunnalla.

#### *Vaikea munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen tarkistamista suositellaan sekä influenssan hoidossa että ehkäisyssä aikuisille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annossuosituksia lapsille ei voida tehdä, koska kliinistä tutkimustietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Oseltamiviirin farmakokineettiset ominaisuudet, kuten vähäinen proteiineihin sitoutuminen ja CYP450:stä ja glukuronidaasisysteemeistä riippumaton metabolia (ks. kohta 5.2), viittaavat siihen, etteivät merkittävät yhteisvaikutukset näiden mekanismien kautta ole todennäköisiä.

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen käytettäessä oseltamiviiria yhdessä probenesidin kanssa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta. Probenesidin, tubulussekreetin anionisen reitin tehokkaan estäjän, yhtaikainen käyttö aiheuttaa noin kaksinkertaisen altistumisen oseltamiviirin aktiiviselle metaboliitille.

Oseltamiviirilla ei ole kineettisiä yhteisvaikutuksia amoksisilliinin kanssa, joka eliminoituu samaa reittiä. Siten oseltamiviirin yhteisvaikutukset tämän reitin kautta ovat vähäisiä.

Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset, jotka johtuisivat kilpailusta tubulussekreetiosta, ovat epätodennäköisiä johtuen useimpien näiden aineiden turvamarginaaleista, aktiivisen metaboliitin eliminaation luonteesta (glomerulussuodatus ja anioninen tubulussekreetio) sekä näiden reittien erityskapasiteetista. Kuitenkin varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä oseltamiviiria henkilöille, jotka käyttävät myös samaa reittiä erittyviä aineita, joilla on kapea terapeuttinen marginaali (esim. klorpropamidi, metotreksaatti, fenyylibutatsoni).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu oseltamiviirin tai sen päämetaboliitin ja parasetamolin, asetyylisalisyylihapon, simetidiinin tai antasidien (magnesium- ja aluminiumhydroksidi sekä kalsiumkarbonaatti) välillä annettaessa niitä samanaikaisesti oseltamiviirin kanssa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Vaikka oseltamiviirillä ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana olevilla naisilla, tietoa on rajoitetusti saatavilla myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä ja retrospektiivisistä seurantatutkimusraporteista. Nämä tiedot yhdistettynä eläinkoetutkimuksien tuloksiin eivät viittaa suoriin eikä epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin raskauteen, sikiön/sikiönkalvon tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Raskaana oleville naisille voidaan antaa Tamifluta, kun otetaan huomioon saatavilla olevat turvallisuustiedot, influenssaviruskannan patogeenisuus ja raskaana olevan naisen peruskunto.

Imettävillä rotilla oseltamiviiri ja sen aktiivinen metaboliitti erittyivät maitoon. Hyvin rajallinen määrä tietoa on saatavilla rintaruokittavista lapsista, joiden äiti on käyttänyt oseltamiviiriä, tai oseltamiviirin erittymisestä äidinmaitoon. Nämä tiedot osoittavat, että oseltamiviiriä ja sen aktiivista metaboliittia löytyy äidinmaidosta tosin alhaisena pitoisuutena, mistä on seurauksena subterapeuttinen annos vauvalle. Kun otetaan huomioon nämä tiedot, influenssaviruskannan patogeenisuuden ja imettävän äidin peruskunnan oseltamiviirin antamista voidaan harkita, jos siitä on potentiaalista hyötyä imettävälle äidille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tamiflulla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tamiflun yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin 2107 aikuisesta ja 1032 lapsesta, jotka saivat hoitoa influenssaan sekä tietoihin 2914 aikuisesta ja 99 lapsesta, jotka saivat Tamifluta influenssan ehkäisyyn. Aikuisilla hoitotutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat oksentelu sekä pahoinvointi ja ehkäisy tutkimuksissa pahoinvointi

ja päänsärky. Suurin osa havaituista haittavaikutuksista esiintyi vain hoidon ensimmäisenä tai toisena hoitopäivänä ja lievenyi itsestään 1-2 vuorokauden kuluessa. Lapsilla yleisimmin todettu haittavaikutus oli oksentelu.

Alla olevassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on listattu asianmukaisiin luokkiin kliinisten tutkimusten yhdistetyn analyysin mukaisesti ja ne on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Influenssan hoito ja ehkäisy aikuisilla ja yli 13-vuotiailla:

**Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 1\%$  oseltamiviiriryhmässä), joita influenssatutkimuksissa on havaittu aikuisilla ja yli 13-vuotiailla Tamiflu-hoidon ja ehkäisyn aikana tai markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa**

Elinjärjestelmä Esiintyvyyssluokka Haittavaikutus	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)			
	Hoito		Ehkäisy	
	Oseltamiviiri 75 mg kaksi kertaa vrk:ssa (n = 1057)	Plasebo (n = 1050)	Oseltamiviiri 75 mg kerran vrk:ssa (n = 1480)	Plasebo (n = 1434)
<b>Infektiot</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Bronkiitti	4 %	5 %	1 %	1 %
Akuutti bronkiitti	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Ylähengitystietulehdus	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Psyykkiset häiriöt</b>				
<i>Melko harvinainen:</i>				
Aistiharha <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Hermosto</b>				
<i>Hyvin yleinen:</i>				
Päänsärky	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Yleinen:</i>				
Unettomuus	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Melko harvinainen:</i>				
Kouristus <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Huimaus	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Yskä	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
<i>Hyvin yleinen:</i>				
Pahoinvointi <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Yleinen:</i>				
Oksentelu <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Vatsakipu	2 %	2 %	2 %	2 %
Ripuli	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
<i>Melko harvinainen:</i>				
Dermatiitti <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Ihottuma <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

Elinjärjestelmä Esiintyvyyssluokka Haittavaikutus	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)			
	Hoito		Ehkäisy	
	Oseltamiviiri 75 mg kaksi kertaa vrk:ssa (n = 1057)	Plasebo (n = 1050)	Oseltamiviiri 75 mg kerran vrk:ssa (n = 1480)	Plasebo (n = 1434)
Urtikaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ekseema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Yleisoireet</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Heitehuimaus	2 %	3 %	2 %	2 %
Uupumus	1 %	1 %	8 %	8 %
Kipu	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Haittavaikutuksia todettiin markinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Niitä raportoitiin yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa yllä mainitussa taulukossa näkyvän esiintymistiheyden mukaisesti.

<sup>b</sup> Potilaat, joilla oli ainoastaan pahoinvointia. Ei mukana potilaita, joilla oli pahoinvointia oksentelun yhteydessä.

<sup>c</sup> Oseltamiviiri- ja plaseboryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä.

#### Influenssan hoito ja ehkäisy lapsilla:

Alla olevassa taulukossa esitetään lapsitutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset.

#### **Yleisimmät haittavaikutukset lapsilla (≥ 1 % hoitotutkimusten ja ≥ 10 % ehkäisy tutkimuksen oseltamiviiriryhmässä)**

Elinjärjestelmä Esiintyvyyssluokka Haittavaikutus	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)			
	Hoito		Hoito	Ehkäisy <sup>a</sup>
	Oseltamiviiri 2 mg/kg kaksi kertaa vrk:ssa (n = 515)	Plasebo (n = 517)	Oseltamiviiri 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamiviiri 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektiot</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Pneumonia	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinuiitti	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronkiitti	2 %	2 %	2 %	0 %
Välikorvatulehdus	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Veri ja imukudos</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Lymfadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Astma (paheneminen mukaan luettuna)	4 %	4 %	0 %	1 %
Nenäverenvuoto	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
<i>Hyvin yleinen:</i>				
Oksentelu	15 %	9 %	20 %	10 %
Ripuli	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Yleinen:</i>				
Pahoinvointi	3 %	4 %	6 %	4 %
Vatsakipu	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Silmät</b>				
<i>Yleinen:</i>				
Konjunktiviitti	1 %	< 1 %	0 %	0 %

Elinjärjestelmä Esiintyvyyssluokka Haittavaikutus	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)			
	Hoito		Hoito	Ehkäisy <sup>a</sup>
	Oseltamiviiri 2 mg/kg kaksi kertaa vrk:ssa (n = 515)	Plasebo (n = 517)	Oseltamiviiri 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamiviiri 30 - 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b> <i>Common:</i> Korvaongelmat <sup>c</sup> Tärykalvon ongelmat	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b> <i>Yleinen:</i> Dermatiitti	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Ehkäisy tutkimus ei sisältänyt plasebohaaraa, ts. kyseessä oli kontrolloimaton tutkimus.

<sup>b</sup> Yksikköannos = painoon perustuva annostelu (ks. kohta 4.2).

<sup>c</sup> Potilailla oli korvasärkyä.

Lapsilla, joilla oli ollut bronkiaalinen astma, haittatapahtumaprofiili oli yleensä samanlainen laadullisesti kuin muuten terveillä lapsilla.

Markkinoilletulon jälkeisen seurannan perusteella saatuja lisätietoja tietyistä vakavista haittavaikutuksista:

*Immuunijärjestelmä*

Yleisyys tuntematon: Yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot.

*Psyykkiset häiriöt ja hermosto*

Yleisyys tuntematon: Influenssaan voi liittyä neurologisia ja käyttäytymiseen vaikuttavia oireita mm. aistiharhoja, sekavuustiloja sekä epänormaalia käytöstä, mitkä ovat joissain tapauksissa johtaneet kuolemaan. Näitä tapahtumia voi esiintyä enkefaliitin tai enkefalopatian yhteydessä mutta niitä voi esiintyä myös ilman selvää vakavaa sairautta.

Markkinoilletulon jälkeisissä seurantaraporteissa Tamifluta saaneilla influenssapotilailla on esiintynyt kouristuksia ja sekavuustiloja (mm. tajunnan tason muutos, sekavuus, epänormaali käytös, harhakuvitelmat, sekavuustilat, kiihtymys, levottomuus sekä painajaiset). Ne ovat erittäin harvoin johtaneet tapaturmaiseen loukkaantumiseen tai kuolemaan. Näitä tapahtumia on raportoitu ensisijaisesti lapsilla ja nuorilla ja ne ovat usein alkaneet äkillisesti sekä lievittyneet nopeasti. Tamiflun osuutta tapahtumiin ei tiedetä. Samanlaisia neuropsykiatrisia tapahtumia on raportoitu myös potilailla, jotka eivät ole käyttäneet Tamifluta.

*Silmät*

Yleisyys tuntematon: näköhäiriö.

*Sydän*

Yleisyys tuntematon: sydämen rytmihäiriö.

*Ruoansulatuselimistö*

Yleisyys tuntematon: Gastrointestinaalinen verenvuoto ja hemorraginen koliitti.

*Maksa ja sappi*

Yleisyys tuntematon: Influenssa-oireisilla potilailla on havaittu maksan ja sapen häiriöitä, esimerkiksi hepatiittia ja kohonneita maksan entsyymiarvoja. Näihin tapauksiin sisältyy fataali fulminantti hepatiitti/maksan toimintahäiriö.

*Iho ja ihonalainen kudος*

Yleisyys tuntematon: Vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme ja angioneuroottinen ödeema.

### Lisätietoa erityisryhmistä:

#### *Alle 1-vuotiaat lapset*

Oseltamiviirin turvallisuustieto alle 1-vuotiaiden influenssan hoidossa perustuu prospektiivisiin ja retrospektiivisiin havaintotutkimuksiin (käsittäen yhteensä yli 2400 lasta tästä ikäryhmästä) sekä epidemiologisiin tietokantatutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin raportteihin. Nämä viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili alle 1-vuotiailla lapsilla on samanlainen kuin 1-vuotiailla tai tätä vanhemmilla lapsilla.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kun iäkkäälle potilasryhmälle annettiin joko oseltamiviiria tai plaseboa, ei turvallisuudessa havaittu kliinisesti merkittäviä eroja alle 65-vuotiaaseen väestöön verrattuna.

#### *Potilaat, joilla on krooninen sydän- ja/tai hengityselinsairaus*

Haittatapahtumaprofiili yli 13-vuotiailla ja potilailla, joilla oli krooninen sydän- ja/tai hengityselinsairaus, oli laadullisesti samanlainen kuin terveillä nuorilla aikuisilla.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Todennäköinen yliannostusoire olisi pahoinvointi siihen liittyvine oksennuksineen ja huimauksineen tai ilman. Potilaiden tulisi yliannostustapauksessa keskeyttää hoito. Erityistä vastalääkettä ei ole.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruslääke, ATC-koodi: J05AH02

Oseltamiviirifosfaatti on aktiivisen metaboliittinsa (oseltamiviirikarboksylaatti) prodrug-muoto. Aktiivinen metaboliitti on selektiivinen influenssaviruksen neuraminidaasientsyymien estäjä. Neuraminidaasientsyymit ovat viruksen pinnalla esiintyviä glykoproteiineja. Viruksen neuraminidaasiaktiiviteetti on tärkeää sekä viruksen tunkeutumiselle infektoitumattomaan soluun että juuri muodostuneiden viruspartikkeleiden irtoamiselle infektoiduista soluista ja viruksen leviämislle elimistöön.

Oseltamiviirikarboksylaatti estää influenssa A- ja -B-virusten neuraminidaaseja *in vitro*. Oseltamiviirifosfaatti estää influenssavirusten infektiota ja replikaatiota *in vitro*. Oseltamiviiri suun kautta annettuna estää influenssa A- ja -B-virusten replikaatiota ja patogeenisuutta *in vivo* influenssainfektion eläinmalleissa. Estovaikutus saadaan vastaavilla antiviraalialtistuksilla kuin ihmisillä 75 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa.

Oseltamiviirin antiviraalista vaikutusta influenssa A:han ja -B:hen tukevat kokeellisissa olosuhteissa suoritettut altistustutkimukset terveillä vapaaehtoisilla.

Neuraminidaasientsyymien IC50-arvot oseltamiviirille kliinisesti eristetystä influenssa A-viruksesta vaihtelivat 0,1 nM:sta 1,3 nM:iin ja influenssa B:llä arvo oli 2,6 nM. Influenssa B:lle havaittiin julkaistuissa tutkimuksissa korkeampia IC50-arvoja (mediaani jopa 8,5 nM).

#### *Virusneuraminidaasin vähentynyt herkkyys*

Todisteita resistenssin ilmaantuvuudesta ei ole saatu tähän mennessä tehdyissä, Tamiflun käyttöön liittyvissä kliinisissä lääketutkimuksissa, kuten altistumisen (7 päivää) ja perheenjäsenen altistumisen jälkeisen influenssan ehkäisy tutkimuksissa (10 päivää) tai kausittaisen influenssan ehkäisy tutkimuksessa (42 päivää).

Rochen taloudellisesti tukemissa kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu influenssavirusten vähentyneen oseltamiviiriherkkyyden tai selvän oseltamiviiri-resistenssin ilmaantuvuuden riskiä. Kaikkien potilaiden, joiden todettiin kantavan tilapäisesti oseltamiviirikarboksylaatile resistentiä virusta, paranivat viruksesta normaalisti, eikä kliinisen tilan pahenemista havaittu.

Potilasjoukko	Potilaat, joilla resistenssejä mutaatioita (%)	
	Fenotyyppitys*	Geno- ja fenotyyppitys*
Aikuiset ja nuoret	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Lapset (1-12 vuotta)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

\* Täydellistä genotyyppitystä ei tehty kaikissa tutkimuksissa.

Resistenssin ilmaantuvuuden aste saattaa olla suurempi nuorimmissa ikäryhmissä ja immunosuppressiopotilailla. Oseltamiviirille resistenttien virusten, joita eristettiin oseltamiviirillä hoidetuilta potilailta sekä oseltamiviirille resistenttien influenssavirusten laboratorioskantojen on todettu sisältävän mutaatioita N1 ja N2 neuraminidaaseissa. Resistensseillä mutaatioilla on taipumus olla virusalatyypikohtaisia (mukaan lukien nuo H5N1-varianteissa todetut).

Niillä potilailla, jotka eivät raportoidun tiedon perusteella ole altistuneet oseltamiviirille, on havaittu normaalisti tapahtuvia, vähentyneeseen oseltamiviiriherkkyyteen *in vitro* liittyviä mutaatioita influenssa A/H1N1-viruksessa. Vähentyneen oseltamiviiriherkkyyden määrä ja senkaltaisten virusten levinneisyys näyttäivät vaihtelevan kausittaisesti ja maantieteellisesti.

#### *Influenssainfektion hoito*

Oseltamiviiri on tehokas vain influenssaviruksen aiheuttamaan sairauteen. Tilastollisia analyysejä esitetään siksi ainoastaan influenssaviruksen infektoimista henkilöistä. Koko hoitotutkimuspopulaatioon kuului sekä influenssa-positiivisia että -negatiivisia henkilöitä (ITT = Intention To Treat). Hoidon teho aleni suhteessa influenssa-negatiivisten lukumäärään. Influenssainfektio vahvistettiin 67 %:lla (vaihtelu 46-74 %) kaikista hoitotutkimuksiin osallistuneista potilaista. Iäkkäistä potilaista 64 % oli influenssa-positiivisia ja kroonista sydän- ja/tai hengityselinsairautta sairastavista potilaista 62 % oli influenssa-positiivisia. Kaikissa faasin III hoitotutkimuksissa potilaita kerättiin tutkimukseen aikana, jolloin influenssaa tiedettiin esiintyvän paikkakunnalla.

*Aikuiset ja nuoret 13 vuoden iästä alkaen:* Potilaat olivat sopivia, jos he ilmoittautuivat 36 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta, heillä oli kuumetta  $\geq 37,8$  °C sekä lisäksi vähintään yksi respiratorinen oire (yskä, nenäoireita tai kurkkukipua) ja vähintään yksi systeeminen oire (lihaskipu, vilunväreet/hikoilu, huonovointisuus, väsymys tai päänsärky). Kaikkien hoitotutkimuksiin osallistuneiden, influenssa-positiivisten aikuisten ja nuorten (N = 2413) yhdistetyssä tutkimusanalyysissä oseltamiviiri 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan vähensi influenssan kestoaikaa keskimäärin noin yhdellä päivällä plaseboryhmän 5,2 päivästä (95 %:n luottamusväli 4,9-5,5 päivää) 4,2 päivään (95 %:n luottamusväli 4,0-4,4 päivää;  $p \leq 0,0001$ ).

Koehenkilöillä diagnosoidut sekundääriset antibiooteilla hoidetut alempien hengitysteiden komplikaatiot (pääasiassa bronkiitti) vähenivät plaseboryhmän 12,7 %:sta (135/1063) oseltamiviirillä hoidettujen potilaiden 8,6 %:iin (116/1350) ( $p = 0,0012$ ).

*Influenssan hoito riskipotilailla:* Influenssan keskimääräinen kesto-aika ei vähentynyt merkitsevästi iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiailla) eikä henkilöillä, joilla on krooninen sydän- ja/tai hengityselinsairaus, kun heille annettiin oseltamiviiriä 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan. Kuumeen kokonaiskesto-aika väheni oseltamiviiriryhmässä yhdellä päivällä. Influenssa-positiivisilla iäkkäillä potilailla oseltamiviiri vähensi merkitsevästi antibiooteilla hoidettavien alempien hengitysteiden komplikaatioita (pääasiassa bronkiittia ja myös alempien hengitysteiden tulehdusta sekä pneumoniaa) plaseboryhmän 19 %:sta (52/268) oseltamiviiriryhmän 12 %:iin (29/250) ( $p = 0,0156$ ).

Influenssa-positiivisilla, kroonista sydän- ja/tai hengityselinsairautta sairastavilla potilailla antibiooteilla hoidettavien alempien hengitysteiden komplikaatioiden (pääasiassa bronkiitti) esiintyvyys oli plaseborymässä 17 % (22/133) ja oseltamiviiriryhmässä 14 % (16/118) ( $p = 0,5976$ ).

*Lasten influenssan hoito:* Muuten terveillä (65 % influenssa-positiivisia) 1–12-vuotiailla lapsilla (keski-ikä 5,3 vuotta) tehdyssä tutkimuksessa lapsilla oli kuumetta ( $\geq 37,8$  °C) sekä joko yskää tai nuhaa. 67 %:lla influenssa-positiivisista potilaista oli influenssa A ja 33 %:lla influenssa B. Oseltamiviirihoito (oseltamiviiria 2 mg/kg) aloitettiin 48 tunnin sisällä oireiden alkamisesta. Hoito vähensi merkittävästi sairauden kestoa 1,5 päivällä (95 %:n luottamusväli 0,6-2,2 päivää;  $p < 0,0001$ ) verrattuna plaseboon (määritelty normaalin terveydentilan ja aktiivisuuden palautumisena sekä kuumeen, yskän ja nuhan lievittymisenä). Oseltamiviiri vähensi akuutin välikorvatulehduksen esiintyvyyttä plaseboryhmän 26,5 %:sta (53/200) oseltamiviirillä hoidettujen lasten 16 %:iin (29/183) ( $p = 0,013$ ).

Toinen tutkimus tehtiin 334:llä 6–12-vuotiaalla astmaattisella lapsella, joista 53,6 % oli influenssa-positiivisia. Oseltamiviiriryhmässä sairauden kesto ei lyhentynyt merkittävästi. Kuudenteen päivään mennessä (viimeinen hoitopäivä) FEV<sub>1</sub> oli oseltamiviirillä hoidetussa ryhmässä noussut 10,8 %:lla verrattuna plaseboryhmän 4,7 %:iin ( $p = 0,0148$ ).

*Influenssa B-infektion hoito:* Kaikkiaan 15 % influenssa-positiivisesta populaatiosta sairastui influenssa B:hen (määrä vaihtelee 1-33 %:iin yksittäisissä tutkimuksissa). Sairauden keskimääräinen kesto aika influenssa B:n infektoimilla henkilöillä ei eronnut merkittävästi hoitoryhmien välillä yksittäisissä tutkimuksissa. Analyysissä yhdistettiin influenssa B:n infektoimien 504 henkilön tiedot. Oseltamiviiri lyhensi kaikkien oireiden kesto-aikaa 0,7 päivällä (95 %:n luottamusväli 0,1-1,6 päivää;  $p = 0,022$ ) sekä kuumeen ( $\geq 37,8$  °C), yskän ja nuhan kesto-aikaa yhdellä päivällä (95 %:n luottamusväli 0,4-1,7 päivää;  $p < 0,001$ ) plaseboon verrattuna.

#### *Influenssan ehkäisy*

Oseltamiviirin teho ehkäistä normaalin tartunnan kautta saatua influenssasairautta on osoitettu altistumisen jälkeisessä ehkäisy tutkimuksessa sekä kahdessa epidemian aikaisessa ehkäisy tutkimuksessa. Ensisijainen tehon mitta kaikille näille tutkimuksille oli laboratoriossa varmennettu influenssa. Influenssaepidemian virulenssi ei ole ennustettavissa ja vaihtelee alueittain sekä kaudesta toiseen; siksi "number needed to treat" (NNT) –arvo eli potilasmäärä, joka tarvitaan yhden influenssatapauksen estämiseen, vaihtelee.

*Altistumisen jälkeinen ehkäisy:* Eräessä tutkimuksessa (12,6 % rokotettu influenssaa vastaan) aloitettiin oseltamiviirihoito 75 mg kerran vuorokaudessa henkilöillä, jotka olivat olleet kontaktissa varmennetun influenssatapauksen kanssa (ns. indeksitapaus). Hoito aloitettiin kahden vuorokauden sisällä siitä, kun indeksitapaus oli saanut oireita ja sitä jatkettiin seitsemän vuorokauden ajan. Influenssa varmennettiin 163 indeksitapauksessa 377:stä. Oseltamiviiri vähensi merkittävästi influenssasairauden esiintyvyyttä henkilöillä, jotka olivat olleet kontaktissa kliinisesti varmennetun influenssatapauksen kanssa, plaseboryhmän 24 potilaasta 200:sta (12 %) oseltamiviiriryhmän kahteen potilaaseen 205:stä (1 %) (92 %:n vähentyminen, 95 %:n luottamusväli 6-16;  $p \leq 0,0001$ ). Ryhmässä, joka oli ollut kontaktissa influenssatapauksen kanssa, "number needed to treat" (NNT) oli 10 (95 %:n luottamusväli 9-12). Koko populaatiossa (ITT) riippumatta indeksitapauksen infektiolanteesta NNT oli 16 (95 %:n luottamusväli 15-19).

Oseltamiviirin teho normaalin tartunnan kautta saadun influenssasairauden ehkäisyssä on osoitettu altistumisen jälkeisessä kotitalouksien estotutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana aikuisia, yli 13-vuotiaita sekä 1-12-vuotiaita lapsia (indeksitapauksia ja influenssapotilaan kanssa kontaktissa olleita perheenjäseniä). Ensisijainen tutkimuksessa käytetty tehon mitta oli laboratoriossa varmennettujen influenssatapausten esiintyminen kotitalouksissa. Oseltamiviiriprofylaksia kesti 10 vuorokauden ajan. Laboratoriossa varmennettujen influenssatapausten esiintyminen kotitalouksissa väheni koko populaatiossa 20 %:sta (27 potilasta 136:sta ryhmässä, joka ei saanut ehkäisyä) 7 %:iin (10 potilasta 135:stä ryhmässä, joka sai ehkäisyä), (62,7 %:n vähennys 95 %:n luottamusväli 26,0 -81,2;  $p=0,0042$ ). Kotitalouksissa influenssan infektoimilla indeksitapauksilla influenssan esiintyvyys väheni 26 %:sta (23 potilasta 89:stä ryhmässä, joka ei saanut ehkäisyä) 11 %:iin (9 potilasta 84:stä

ryhmässä, joka sai ehkäisyä), (58,5 %:n vähennys, [95 %:n luottamusväli 15,6 – 79,6]; p = 0,0114). 1-12-vuotiaille lapsille tehdyn alaryhmäanalyysin mukaan laboratoriossa varmennettujen influenssatapausten esiintyvyys lapsilla väheni merkitsevästi 19 %:sta (21 potilasta 111:stä ryhmässä, joka ei saanut ehkäisyä) 7 %:iin (7 potilasta 104:stä ryhmässä, joka sai ehkäisyä) (64 %:n vähennys, [95 %:n luottamusväli 15,8 – 85,0]; p = 0,0188). Lapsilla, jotka eivät olleet vielä levittäneet virusta tutkimuksen alussa, laboratoriossa varmennettujen influenssatapausten esiintyvyys väheni 21 %:sta (15 potilasta 70:stä ryhmässä, joka ei saanut ehkäisyä) 4 %:iin (2 potilasta 47:stä ryhmässä, joka sai ehkäisyä), (80,1 %:n vähennys, [95 %:n luottamusväli 22,0 - 94,9]; p = 0,0206). NNT koko lapsipopulaatiossa (ITT) oli 9 (95 %:n luottamusväli 7-24) ja infektoituneiden indeksitapausten lapsikontakteissa (ITT II) 8 (95 %:n luottamusväli 6, yläarvo ei laskettavissa).

*Ehkäisy influenssaepidemian aikana:* Kahteen muuhun tutkimukseen otettiin rokottamattomia, muuten terveitä aikuisia. Näiden tutkimusten tuloksia yhdistettäessä oseltamiviiri annettuna 75 mg kerran vuorokaudessa kuuden viikon ajan vähensi merkitsevästi kliinisiä influenssasairauksia, kun influenssaa esiintyi paikkakunnalla. Plaseboryhmässä influenssaoireita havaittiin 25 potilaalla 519:stä (4,8 %), oseltamiviiriryhmässä 6 potilaalla 520:stä (1,2 %) (76 %:n väheneminen, 95 %:n luottamusväli 1,6-5,7; p = 0,0006). NNT tässä tutkimuksessa oli 28 (95 %:n luottamusväli 24-50). Eräissä tutkimuksissa seurattiin laitoshoidossa olevia iäkkäitä potilaita, joista 80 % sai influenssarokotteen. 75 mg oseltamiviiriä kerran vuorokaudessa kuuden viikon ajan vähensi merkitsevästi kliinisen influenssasairauden esiintyvyyttä. Plaseboryhmässä influenssaoireita havaittiin 12 potilaalla 272:sta (4,4 %), oseltamiviiriryhmässä yhdellä potilaalla 276:sta (0,4 %) (92 %:n väheneminen, 95 %:n luottamusväli 1,5 - 6,6; p = 0,0015). NNT tässä tutkimuksessa oli 25 (95 %:n luottamusväli 23-62).

Erityisiä tutkimuksia komplikaatoriskin pienentymisestä ei ole tehty.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Oseltamiviiri imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta suun kautta tapahtuvan oseltamiviirifosfaatin (prodrug-muoto) annostelun jälkeen ja muuttuu suurelta osin maksaesteraasien vaikutuksesta aktiiviseksi metaboliitiksi (oseltamiviirikarboksylaatti). Vähintään 75 % suun kautta otetusta annoksesta siirtyy systeemiseen verenkiertoon aktiivisen metaboliitin muodossa. Altistuminen prodrug-muodolle on vähemmän kuin 5 % verrattuna aktiiviseen metaboliittiin. Sekä prodrug-muodon että aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvaisia eikä ruuan yhtäaikainen nauttiminen niihin vaikuta.

### *Jakautuminen*

Oseltamiviirikarboksylaatin keskimääräinen vakaan tason (steady state) jakautumistilavuus on ihmisillä noin 23 litraa, joka on yhtä paljon kuin kehon ekstrasellulaariseen tilavuus. Koska neuraminidaasiaktiivisuus on solunulkoista, oseltamiviirikarboksylaatti jakautuu kaikkiin niihin paikkoihin, joissa virusta on.

Oseltamiviirikarboksylaatin sitoutuminen ihmisen plasman proteiiniin on vähäistä (noin 3 %).

### *Metabolia*

Oseltamiviiri muuttuu suurelta osin maksan esteraasien vaikutuksesta oseltamiviirikarboksylaatiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei oseltamiviiri eikä sen aktiivinen metaboliitti ole tärkeimpien sytokromi P450 -isoentsyymien substraatteja eikä estäjiä. Toisen faasin konjugaatteja kummastakaan yhdisteestä ei ole osoitettu *in vivo*.

### *Eliminaatio*

Imeytynyt oseltamiviiri eliminoituu ensisijaisesti (> 90 %) muuttamalla oseltamiviirikarboksylaatiksi. Se ei metaboloitu vaan erittyy virtsaan. Oseltamiviirikarboksylaatin huippupitoisuuden puoliintumisaika plasmassa on useimmilla potilailla 6-10 tuntia. Aktiivinen metaboliitti erittyy kokonaan munuaisten kautta. Munuaispuhdistuma (18,8 l/h) ylittää glomerulussuodatusnopeuden

(7,5 l/h). Tämä viittaa siihen, että glomerulussuodatuksen lisäksi tapahtuu tubulussekreetiota. Vähemmän kuin 20 % radioisotooppileimatusta annoksesta erittyy ulosteisiin.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annettaessa 100 mg oseltamiviiria kahdesti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan potilaille, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, todettiin aktiiviselle metaboliitille altistumisen olevan kääntäen verrannollinen munuaisfunktioon (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

*In vitro* -tutkimusten perusteella ei ole odotettavissa, että altistuminen oseltamiviirille lisääntyisi merkittävästi eikä myöskään, että altistuminen aktiiviselle metaboliitille vähenisi maksan vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Altistuminen aktiiviselle metaboliitille steady state -vaiheessa on noin 25-35 % suurempi iäkkäillä potilailla (65-78-vuotiailla) kuin alle 65-vuotiailla käytettäessä toisiaan vastaavia oseltamiviiriannoksia. Iäkkäillä potilailla todetut puoliintumisajat ovat samanlaisia kuin nuorilla aikuisilla. Siedettävyyden ja lääkkeelle altistumisen perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla, ellei heillä ole merkkejä vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

#### *Lapset*

Lapset (1-vuotiaat tai tätä vanhemmat): Oseltamiviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu kerta-annostutkimuksessa 1-16-vuotiailla lapsilla. Kliinisessä tehotutkimuksessa seurattiin toistuvan annoksen farmakokinetiikkaa pienessä lapsiryhmässä. Oseltamiviirig ja sen aktiivinen metaboliitti poistuivat nuorempien lasten elimistöstä nopeammin kuin aikuisilta, mikä johti vähäisempään altistumiseen annetulla mg/kg-annoksella. 2 mg/kg annos saa aikaan oseltamiviirikarboksylaattialtistuksen, joka on verrannollinen aikuisten 75 mg:n kerta-annoksen jälkeiseen altistumiseen (noin 1 mg/kg). Oseltamiviirin farmakokinetiikka yli 12-vuotiailla lapsilla on samanlaista kuin aikuisilla.

Lapset (alle 12 kuukautta): Alle 2-vuotiaista lapsista on saatavilla rajallinen määrä farmakokineettistä ja turvallisuustietoa. Farmakokineettistä mallinnusta on tehty käyttämällä näiden tietojen lisäksi tutkimustietoa aikuisista ja yli 1-vuotiaista lapsista. Tulokset osoittavat, että altistukset annoksella 3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 3 - 12 kuukauden ikäisillä lapsilla ja 2,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 1 - 3 kuukauden ikäisillä lapsilla ovat samanlaiset kuin kliinisesti on todettu tehokkaiksi aikuisilla ja yli 1-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 4.1 ja 4.2). Tällä hetkellä ei ole tietoa Tamiflun käytöstä alle 1 kuukauden ikäisillä potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuustutkimukset toistetuilla annoksilla ja genotoksisuustutkimustulokset osoittavat, ettei erityistä vaaraa ihmiselle ole. Tavanomaiset karsinogeenisuustutkimukset antoivat viitteitä tiettyjen kasvaimien annosriippuvaisesta lisääntymisestä jyrsijöillä. Kasvaimet olivat tyypillisiä käytetylle jyrsijäkannalle. Tutkimuksissa käytetyt annokset ja ihmisillä kliiniseen käyttöön suositellut annokset huomioon ottaen havainnot eivät muuta Tamiflun riski-hyötysuhdetta sille hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Rotilla annoksilla ad 1500 mg/kg/vrk ja kaneilla annoksilla ad 500 mg/kg/vrk suoritetuissa teratologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu vaikutuksia sikiöaikaiseen kehitykseen. Rottien hedelmällisyyskokeissa ei kummallakaan sukupuolella esiintynyt hättäv vaikutuksia, kun annosta nostettiin aina 1500 mg:aan/kg/vrk. Pre- ja postnataalisissa rottatutkimuksissa annoksella 1500 mg/kg/vrk havaittiin naarasrotilla pitkittyntä synnytystä. Turvamarginaali ihmisaltistuksen ja rottien korkeimman, ei-hättäv vaikutuksia aiheuttavan annoksen välillä on 480-kertainen oseltamiviirilla ja vastaavasti 44-kertainen aktiivisella metaboliitilla. Rottien ja kaniin sikiöiden altistuminen oli noin 15-20 % emon altistumisesta.

Imettävillä rotilla sekä oseltamiviiri että sen aktiivinen metaboliitti erittyvät maitoon. Oseltamiviiri ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät ihmismaitoon, tosin tietoa on varsin rajallisesti. Eläintietojen perusteella voidaan arvioida, että edellä mainittujen yhdisteiden määrät olisivat noin 0,01 mg/vrk ja 0,3 mg/vrk.

Oseltamiviirin mahdollista ihoärsytystä on tutkittu marsuilla. Eryteemaa havaittiin noin 50 %:lla eläimistä, joita oli käsitelty aktiivisella lääkeaineella. Kaneilla havaittiin palautuvaa silmä-ärsytystä.

Aikuisille rotille annetuilla hyvin suurilla oraalisilla oseltamiviirifosfaatin kerta-annoksilla ei havaittu olevan haittavaikutuksia, kun taas nuorilla seitsemän vuorokauden ikäisillä rotan poikasilla vastaavat annokset johtivat myrkytykseen (kuolema mukaan luettuna). Näitä haittavaikutuksia todettiin yli 657 mg/kg annoksilla. Oseltamiviiriannoksella 500 mg/kg haittavaikutuksia ei havaittu pitkäaikaisessa hoidossa (annettuna 500 mg/kg/vrk 7 - 21 vuorokautta synnytyksen jälkeen).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Jauhe oraalisuspensiota varten:*

Sorbitoli (E420)

Natriumdivetytsitraatti (E331[a])

Ksantaanikumi (E415)

Natriumbentsoaatti (E211)

Sakkariinatrium (E954)

Titaanidioksidi (E171)

Tutti frutti -makuaine (sisältäen maltodekstriinejä [maissi], propyleeniglykolia, arabikumia [E414] sekä luontaisen kaltaisia makeutusaineita [koostuen pääosin banaani-, ananas- sekä persikkamakuaineista]).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

Oraalisuspension kesto aika on 2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Jauhe: Säilytä alle 30 °C:ssa.

Valmistuksen jälkeen suspensiota voidaan säilyttää joko huoneenlämmössä (ei yli 25 °C) 10 päivän ajan tai jääkaapissa (2-8 °C) 17 päivän ajan.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Yksi pakkaus sisältää 100 ml:n ruskean lasipullon (lapsiturvallinen, muovinen kierrekorkki), jossa on 30 g jauhetta oraalisuspensiota varten, muovisen tulpan, ruiskun sekä mittalasin. Veden lisäyksen (52 ml) jälkeen pullosta saadaan kymmenen 75 mg:n oseltamiviiriannosta.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

On suositeltavaa sekoittaa Tamiflu-oraalisuspensio käyttövalmiiksi apteekissa ennen potilaalle antamista.

### **Oraalisuspension valmistaminen**

1. Kopauta suljettua pulloa kevyesti useaan kertaan, jotta jauhe irtoaa pullon seinämistä.
2. Mittaa 52 ml vettä täyttämällä mittalasi oikeaan kohtaan (pakkaus sisältää mittalasin).
3. Lisää pulloon koko vesimäärä (52 ml), sulje pullo ja ravista sitä hyvin noin 15 sekunnin ajan.
4. Poista korkki ja työnnä tulppa pullonkaulaan.
5. Sulje pullo tiukasti korkilla (pullon tulpan päälle). Tämä varmistaa tulpan paikalleen asettumisen.

Veden lisäyksen jälkeen valmis Tamiflu-oraalisuspensio on sameaa, valkoista tai vaaleankeltaista suspensiota.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/222/002

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. kesäkuuta 2002  
Uudistamispäivämäärä: 20. kesäkuuta 2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu>.