

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Ebilfumin 30 mg Hartkapseln*

*Ebilfumin 45 mg Hartkapseln*

*Ebilfumin 75 mg Hartkapseln*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ebilfumin 30 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 30 mg Oseltamivir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

*Ebilfumin 45 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 45 mg Oseltamivir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

*Ebilfumin 75 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 75 mg Oseltamivir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

*Ebilfumin 30 mg Hartkapseln*

Die Hartkapsel besteht aus einem gelben Unterteil und Oberteil mit schwarzem Aufdruck „OS 30“. Kapselgröße: 4

Die Kapseln enthalten ein weißes Pulvergranulat.

*Ebilfumin 45 mg Hartkapseln*

Die Hartkapsel besteht aus einem weiß-opaken Unterteil und Oberteil mit schwarzem Aufdruck „OS 45“. Kapselgröße: 4

Die Kapseln enthalten ein weißes Pulvergranulat.

*Ebilfumin 75 mg Hartkapseln*

Die Hartkapsel besteht aus einem weiß-opaken Unterteil und einem gelben Oberteil mit schwarzem Aufdruck „OS 75“. Kapselgröße: 2

Die Kapseln enthalten ein weißes Pulvergranulat.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Therapie der Influenza*

*Ebilfumin* ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit influenzatypischen Symptomen indiziert, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde.

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von 1 Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von *Ebilfumin* zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter ab einem Jahr erwogen werden.
- *Ebilfumin* ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Ebilfumin ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Über die Anwendung von antiviralen Arzneimitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis offizieller Empfehlungen entschieden werden. Die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von Oseltamivir zur Behandlung und Prophylaxe sollte die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Influenzaviren, die in der jeweiligen Saison verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln gegen Influenza und das Ausmaß der Krankheit in verschiedenen geografischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

*Ebilfumin Hartkapseln* sind bioäquivalente Darreichungsformen. Dosierungen von 75 mg können entweder

- als eine 75-mg-Kapsel oder
- als eine 30-mg-Kapsel plus eine 45-mg-Kapsel

angewendet werden.

Kommerziell gefertigtes Oseltamivir-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden

*Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren*

### Behandlung:

Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene beträgt die empfohlene orale Dosis 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage* Immungeschwächte Patienten
> 40 kg	75 mg zweimal täglich	75 mg zweimal täglich

\*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 10 Tage. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

### Postexpositions-Prophylaxe:

Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
> 40 kg	75 mg einmal täglich	75 mg zweimal täglich

Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen (oder bis zu 12 Wochen bei immungeschwächten Patienten, siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

### Kinder und Jugendliche

*Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren*

Für Kleinkinder und Kinder im Alter ab 1 Jahr sind *Ebilfumin* 30-mg-, 45-mg- und 75-mg-Kapseln erhältlich.

Behandlung:

Die nachfolgenden gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Kleinkinder und Kinder im Alter ab 1 Jahr empfohlen:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage* Immungeschwächte Patienten
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich	75 mg zweimal täglich

\*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Kindern ( $\geq 1$  Jahr) beträgt 10 Tage. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Postexpositions-Prophylaxe:

Die empfohlene Dosis *Ebilfumin* zur Postexpositions-Prophylaxe beträgt:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
10 kg bis 15 kg	30 mg einmal täglich	30 mg einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg einmal täglich	45 mg einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg einmal täglich	60 mg einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich	75 mg einmal täglich

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.

Säuglinge im Alter von 0 bis 12 MonatenTherapie:

Die empfohlene Dosis zur Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beträgt 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf pharmakokinetischen und Sicherheitsdaten, die zeigten, dass diese Dosierung bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen:

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage** Immungeschwächte Patienten
3 kg	9 mg zweimal täglich	9 mg zweimal täglich
4 kg	12 mg zweimal täglich	12 mg zweimal täglich
5 kg	15 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich
6 kg	18 mg zweimal täglich	18 mg zweimal täglich
7 kg	21 mg zweimal täglich	21 mg zweimal täglich
8 kg	24 mg zweimal täglich	24 mg zweimal täglich
9 kg	27 mg zweimal täglich	27 mg zweimal täglich
10 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich

\* Diese Tabelle enthält nicht alle für diese Population möglichen Körpergewichte. Für alle Patienten im Alter von unter einem Jahr sollte eine Dosierung von 3 mg/kg verwendet werden, um die Dosis zu bestimmen, unabhängig vom Gewicht des Patienten.

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

\*\* Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Säuglingen (0 – 12 Monate) beträgt 10 Tage. Für mehr Informationen, siehe Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten.

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

#### Postexpositions-Prophylaxe:

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 1 Jahr bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kleinkindern und Kindern im Alter ab 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine prophylaktische Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgende, dem Alter angepasste Dosierung wird zur Prophylaxe bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation):

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
0 bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich	3 mg/kg einmal täglich

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

#### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung :

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht untersucht.

Für eine Anleitung zur Zubereitung des Rezepturansatzes siehe Abschnitt 6.6.

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist weder zur Therapie noch zur Prophylaxe eine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine Studien mit pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

#### Therapie der Influenza :

Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Die empfohlene Dosierung wird in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Therapie
> 60 (ml/min)	75 mg zweimal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg zweimal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg einmal täglich
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg Einzeldosis

\* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Oseltamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

Prophylaxe der Influenza :

Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Prophylaxe
> 60 (ml/min)	75 mg einmal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg einmal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg jeden zweiten Tag
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder zweiten Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg einmal wöchentlich

\* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Oseltamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 12 Jahren und jünger) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor.

Immungeschwächte Patienten

Therapie: Zur Behandlung einer Influenza beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten 10 Tage (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Saisonale Prophylaxe: Eine verlängerte Dauer von bis zu 12 Wochen zur saisonalen Prophylaxe bei immungeschwächten Patienten wurde untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosierungen einer Oseltamivir-Suspension erhalten.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oseltamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir bei Krankheiten, die durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufen werden, wirksam ist (siehe Abschnitt 5.1).

Oseltamivir ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Die Anwendung von Oseltamivir darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Gripeschutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegenüber Influenza dauert nur so lange, wie Oseltamivir angewendet wird. Oseltamivir darf nur dann zur Therapie und Prophylaxe der Influenza angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten darauf hindeuten, dass Influenzaviren in der Bevölkerung zirkulieren. Es hat sich gezeigt, dass die Empfindlichkeit der zirkulierenden Influenzavirusstämme gegenüber Oseltamivir höchst unterschiedlich ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten die verschreibenden Ärzte bei der Entscheidung, ob Oseltamivir eingesetzt werden soll, die verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit der zu dieser Zeit zirkulierenden Influenzaviren gegenüber Oseltamivir berücksichtigen.

Gravierende Begleiterkrankungen

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir bei Patienten mit Erkrankungen vor, die so gravierend oder instabil sind, dass unmittelbar eine Krankenhauseinweisung erforderlich werden könnte.

## Immungeschwächte Patienten

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie oder Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde nicht eindeutig nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

## Kardiale/respiratorische Erkrankungen

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen ist nicht gesichert. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Komplikationen zwischen Behandlungs- und Placebogruppen in dieser Population beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (< 36 Wochen postkonzeptionelles Alter) abzugeben.

## Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kleinkinder und Kinder (im Alter ab 1 Jahr) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Neuropsychiatrische Ereignisse

Unter der Anwendung von Oseltamivir sind bei Patienten mit Influenza neuropsychiatrische Ereignisse berichtet worden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Diese Ereignisse sind auch bei Patienten mit Influenza aufgetreten, die Oseltamivir nicht erhalten haben. Die Patienten sollten in Bezug auf Verhaltensänderungen engmaschig überwacht werden und der Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Behandlung sollten für jeden Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucuronidase-Systemen unabhängiger Metabolismus (siehe Abschnitt 5.2), lassen darauf schließen, dass klinisch bedeutsame Wechselwirkungen über diese Mechanismen unwahrscheinlich sind.

### Probenecid

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid, einem potenten Inhibitor des anionischen Weges der renalen tubulären Sekretion, führt zu einem ca. zweifachen Konzentrationsanstieg des systemisch verfügbaren aktiven Metaboliten von Oseltamivir.

### Amoxicillin

Oseltamivir besitzt keine kinetische Interaktion mit Amoxicillin; dieses wird über den gleichen Stoffwechselweg ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Interaktion von Oseltamivir bei diesem Stoffwechselweg schwach ist.

### Renale Elimination

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen im Hinblick auf Konkurrenz um die renale tubuläre Sekretion sind wegen der bekannten therapeutischen Breite der meisten dieser Substanzen, der Eliminationscharakteristika des aktiven Metaboliten (glomeruläre Filtration und anionische tubuläre Sekretion) sowie der Exkretionskapazität dieser Stoffwechselwege unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir und Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite, die über den gleichen Weg ausgeschieden werden (z.B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon), Vorsicht geboten.

### Zusätzliche Informationen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Oseltamivir oder seinem Hauptmetaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Cimetidin, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Influenza wird mit unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft und auf den Fetus in Verbindung gebracht, einschließlich eines größeren Risikos kongenitaler Fehlbildungen, darunter kongenitale Herzfehler. Große Datenmengen aus Berichten nach der Markteinführung und Beobach-

tungsstudien bei Schwangeren mit Oseltamivir-Exposition (mehr als 1.000 exponierte Outcomes während des ersten Trimesters) zeigen keine fehlbildende und auch keine Feto-/ Neonataltoxizität durch Oseltamivir.

Jedoch waren in einer Beobachtungsstudie, obwohl das Risiko für Fehlbildungen insgesamt nicht erhöht war, die Ergebnisse in Bezug auf schwerwiegende kongenitale Herzfehler, die innerhalb von 12 Monaten nach Geburt auftraten, nicht aussagekräftig. In dieser Studie betrug die Rate schwerwiegender kongenitaler Herzfehler nach Oseltamivir-Exposition während des ersten Trimesters 1,76 % (7 Kinder aus 397 Schwangerschaften), verglichen mit 1,01 % bei nicht exponierten Schwangeren aus der Allgemeinpopulation (Odds Ratio 1,75; 95 % Konfidenzintervall 0,51 bis 5,98). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, da die Studie eine begrenzte Aussagekraft hatte. Zusätzlich war diese Studie zu klein, um individuelle Arten schwerwiegender Fehlbildungen verlässlich zu bewerten. Zudem konnten Frauen mit Oseltamivir-Exposition und Frauen ohne Oseltamivir-Exposition nicht uneingeschränkt verglichen werden, insbesondere in Bezug auf Vorhandensein einer Influenzaerkrankung.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Einnahme von Oseltamivir kann in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es notwendig ist und die verfügbaren Informationen zur Sicherheit und zum Nutzen (für Daten zum Nutzen bei Schwangeren, siehe Abschnitt 5.1 „Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen“), sowie die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes berücksichtigt wurden.

#### Stillzeit

Bei laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in der Muttermilch nachweisbar sind, allerdings in so geringen Mengen, dass der gestillte

Säugling eine subtherapeutische Dosis erhalten würde. In Anbetracht dieser Daten kann eine Behandlung von stillenden Frauen mit Oseltamivir erwogen werden, wenn ein klarer Nutzen für die Stillende ersichtlich ist. Dabei sind die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes und der zugrunde liegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Die präklinischen Daten ergeben keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oseltamivir hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Oseltamivir basiert auf Daten von 6049 Erwachsenen/Jugendlichen und 1473 pädiatrischen Patienten, die mit Oseltamivir oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3990 Erwachsenen/Jugendlichen und 253 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Oseltamivir oder Placebo/keine Behandlung zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 245 immungeschwächte Patienten (einschließlich 7 Jugendliche und 39 Kinder) Oseltamivir zur Behandlung einer Influenza und 475 immungeschwächte Patienten (einschl. 18 Kindern, davon erhielten 10 Oseltamivir und 8 Placebo) Oseltamivir oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit und Erbrechen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde ein einziges Mal, entweder am ersten oder am zweiten Behandlungstag, gemeldet und klang innerhalb von 1 bis 2 Tagen spontan wieder ab. Bei Kindern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Oseltamivir.

Die nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet worden: anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Lebererkrankungen (fulminante Hepatitis, Leberfunktionsstörung und Gelbsucht), angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, gastrointestinale Blutungen und neuropsychiatrische Erkrankungen (zu neuropsychiatrischen Erkrankungen siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in den unten stehenden Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen fallen unter die folgenden Kategorien: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Die Nebenwirkungen wurden auf der Basis gepoolter Analysen aus klinischen Studien den entsprechenden Kategorien in den Tabellen zugeordnet.

# Ebilfumin Hartkapseln



## Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Die in klinischen Studien zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Erwachsenen/Jugendlichen bei Anwendung der empfohlenen Dosis (75 mg zweimal täglich über 5 Tage zur Behandlung und 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen zur Prophylaxe) am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Das Sicherheitsprofil von Probanden, die mit der empfohlenen Dosis Oseltamivir zur Prophylaxe behandelt wurden (75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen), ähnelte, trotz der längeren Anwendungsdauer, qualitativ dem Sicherheitsprofil, das in den klinischen Studien zur Behandlung beobachtet wurde.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen Oseltamivir zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation, anormales Verhalten, Angst, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Delirium, Halluzinationen, Alpträume, Selbstverletzung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Veränderter Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Herzkrankungen			Kardiale Arrhythmien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Halsentzündung, Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Dyspepsie		Gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme	Fulminante Hepatitis, Lebersversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse



## Ebilfumin Hartkapseln

teva

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Fieber, Gliederschmerzen		
--	---	--	--

*Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:*

Insgesamt nahmen 1473 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 bis 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 851 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 158 Kinder die empfohlene Dosis Oseltamivir einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99), einer 6-wöchigen pädiatrischen Studie zur saisonalen Prophylaxe (n = 49) und einer 12-wöchigen Studie zur saisonalen Prophylaxe mit immunsupprimierten pädiatrischen Patienten (n = 10).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen in Studien, in denen Oseltamivir zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde (alters-/gewichtsbasierte Dosierung [30 mg bis 75 mg einmal täglich])**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Otitis media		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis (inkl. geröteter Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Erkrankungen des Trommelfells	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, verstopfte Nase	Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis (inkl. allergischer und atopischer Dermatitis)	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:*Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

Influenza kann mit einer Vielzahl von neurologischen Symptomen und von Verhaltenssymptomen verbunden sein, die Ereignisse wie Halluzinationen, Delirium und anormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen können. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Enzephalitis oder einer Enzephalopathie auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.

Aus der Zeit nach der Markteinführung gibt es bei Patienten mit Influenza, die Oseltamivir erhalten haben, Meldungen über Krampfanfälle und Delirium (inkl. Symptomen wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume), die in sehr wenigen Fällen zu Selbstverletzungen oder zum Tod führten. Diese Ereignisse wurden vor allem bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten gemeldet, traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Oseltamivir zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Influenza gemeldet, die kein Oseltamivir eingenommen hatten.

## Leber- und Gallenerkrankungen

Erkrankungen des hepatobiliären Systems, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung. Diese Fälle beinhalten auch tödlich verlaufende fulminante Hepatitis/Leberversagen.

## Andere besondere Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche (Säuglinge unter einem Jahr)

In zwei Studien, welche die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und das Sicherheitsprofil einer Oseltamivir-Therapie bei 135 Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr untersuchten, war das Sicherheitsprofil in den Alterskohorten ähnlich, wobei Erbrechen, Durchfall und Windelausschlag die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren (siehe Abschnitt 5.2). Für Säuglinge mit einem post-konzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit der Anwendung von Oseltamivir für die Behandlung der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Säuglingen ähnlich ist wie das bekannte Sicherheitsprofil bei Kindern ab einem Jahr. Diese Daten stammen aus prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (mit insgesamt mehr als 2400 Kleinkindern dieser Altersklasse), Auszügen aus epidemiologischen Datenbanken und Meldungen aus der Zeit nach der Markteinführung.

### Ältere Patienten und Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung

Die Population der Influenzabehandlungsstudien setzt sich aus ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen und aus „Risikopatienten“ (Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, die mit Influenza in Verbindung stehen, z. B. ältere Patienten mit chronischer kardialer oder respiratorischer Erkrankung) zusammen. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil der Risikopatienten qualitativ ähnlich dem der ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen.

### Immungeschwächte Patienten

Die Behandlung einer Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde in zwei Studien mit Standarddosis oder hoher Dosis (doppelte oder dreifache Dosis) von Oseltamivir bewertet (siehe Abschnitt 5.1). Das in diesen Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Oseltamivir stimmte mit dem in vorherigen klinischen Studien beobachteten überein, in denen Oseltamivir zur Behandlung einer Influenza bei nicht immungeschwächten Patienten jeglicher Altersgruppe (ansonsten gesunde Patienten oder Risikopatienten [d. h. solche mit respiratorischen und/oder kardialen Begleiterkrankungen]) angewendet wurde. Die häufigste berichtete Nebenwirkung bei immungeschwächten Kindern war Erbrechen (28 %).

In einer 12-wöchigen Prophylaxe-Studie mit 475 immungeschwächten Patienten, darunter 18 Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren und älter, stimmte das Sicherheitsprofil bei den 238 Patienten, die Oseltamivir erhalten haben, mit dem überein, das in vorausgegangenen klinischen Studien mit Oseltamivir zur Prophylaxe beobachtet wurde.

### Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale

Im Allgemeinen ähnelt das Nebenwirkungsprofil von Kindern mit vorbestehendem Asthma bronchiale qualitativ dem von ansonsten gesunden Kindern.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurden Überdosierungen mit Oseltamivir beschrieben. Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren in Art und Häufigkeit vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die mit therapeutischen Dosen von Oseltamivir beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden häufiger Überdosierungen gemeldet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung einer Oseltamivir-Suspension zum Einnehmen und bei der Verabreichung von Oseltamivir-Produkten an Kinder ist Vorsicht geboten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidase-Hemmer, ATC-Code: J05AH02

Oseltamivirphosphat ist ein Prodrug des aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat). Der aktive Metabolit ist ein selektiver Inhibitor der Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend sowohl für das Eindringen des Virus in eine noch nicht infizierte Zelle als auch für die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen und für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Oseltamivircarboxylat hemmt Influenza-A- und -B-Neuraminidasen *in vitro*. Oseltamivirphosphat verhindert eine Infektion mit dem Influenzavirus und dessen Replikation *in vitro*. Oral gegebenes Oseltamivir hemmt die Influenza-A- und -B-Virusreplikation und Pathogenität *in vivo* in Tiermodellen der Influenzainfektion bei antiviralen Expositionen vergleichbar denen, die beim Menschen mit 75 mg zweimal täglich erreicht werden.

Die antivirale Aktivität von Oseltamivir gegenüber Influenza A und B wurde in experimentellen Provokationsstudien an gesunden Probanden bestätigt.

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

#### Klinische Studien:

##### *Therapie der Influenzainfektion*

Die Indikation basiert auf klinischen Studien bei natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war.

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für Influenza-infizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive als auch Influenza-negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte sich die primäre Wirksamkeit proportional zur Anzahl der Influenza-negativen Patienten. In der gesamten Behandlungspopulation wurde eine Influenzainfektion bei 67 % (Spanne 46 % bis 74 %) der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Von den älteren Patienten waren 64 % Influenza-positiv, und von den Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen waren 62 % Influenza-positiv. In allen Phase-III-Therapiestudien wurden Patienten nur in dem Zeitraum eingeschlossen, während dem Influenza in der lokalen Bevölkerung auftrat.

##### Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 13 Jahren :

Die Patienten wurden aufgenommen, wenn sie sich innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der Symptome meldeten, Fieber  $\geq 37,8$  °C, begleitet von wenigstens einem respiratorischen Symptom (Husten, nasale Symptome oder Halsschmerzen), und wenigstens ein systemisches Symptom (Myalgie, Schüttelfrost/Schweißausbrüche, Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen) hatten. In einer Gesamtanalyse aller Influenza-positiven Erwachsenen und Jugendlichen (n = 2413), die in die Therapiestudien einbezogen waren, verkürzte Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen die mediane Erkrankungsdauer der Influenza um ungefähr 1 Tag von 5,2 Tagen (95%-Konfidenzintervall 4,9–5,5 Tage) in der Placebogruppe auf 4,2 Tage (95%-Konfidenzintervall 4,0–4,4 Tage;  $p \leq 0,0001$ ).

Der Anteil der Personen, bei denen bestimmte Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis) diagnostiziert und mit Antibiotika behandelt wurden, wurde von 12,7 % (135/1063) in der Placebogruppe auf 8,6 % (116/1350) in der mit Oseltamivir behandelten Population reduziert ( $p = 0,0012$ ).

##### Therapie der Influenza bei Hochrisiko-Populationen :

Die mediane Erkrankungsdauer der Influenza wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen erhielten, nicht signifikant verkürzt. Die Gesamtdauer des Fiebers wurde in den mit Oseltamivir behandelten Gruppen um einen Tag verkürzt. Bei älteren Influenza-positiven Patienten reduzierte Oseltamivir signifikant die Inzidenz bestimmter Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, und zwar von 19 % (52/268) in der Placebogruppe auf 12 % (29/250) in der mit Oseltamivir behandelten Patientengruppe ( $p = 0,0156$ ).

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebogruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen :

Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren durchgeführt, es gibt aber Hinweise aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Beobachtungsstudien, die für diese Patientenpopulation mit dem aktuellen Dosierungsregime einen Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität zeigten. Ergebnisse von pharmakokinetischen Analysen zeigen eine geringere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, jedoch wird bei schwangeren Frauen keine Dosisanpassung für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza empfohlen (siehe Abschnitt 5.2, Pharmakokinetik, Andere besondere Patientengruppen).

Therapie der Influenza bei Kindern :

In einer Studie mit ansonsten gesunden Kindern (65 % Influenza-positiv) im Alter zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber ( $\geq 37,8$  °C) und entweder Husten oder Schnupfen hatten, waren 67 % der Influenza-positiven Patienten mit Influenza A und 33 % mit Influenza B infiziert. Die Therapie mit Oseltamivir, innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen, verkürzte die Zeitspanne bis zur Beschwerdefreiheit (definiert als die gleichzeitige Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und das Abklingen von Fieber, Husten und Schnupfen) um 1,5 Tage (95%-Konfidenzintervall 0,6–2,2 Tage;  $p < 0,0001$ ), verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündungen von 26,5 % (53/200) in der Placebogruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ( $p = 0,013$ ).

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Oseltamivir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Indikation bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr basiert auf der Extrapolation von Wirksamkeitsdaten älterer Kinder, und die empfohlene Dosierung basiert auf Daten pharmakokinetischer Modelle (siehe Abschnitt 5.2).

Therapie der Influenza-B-Infektion :

Insgesamt 15 % der Influenza-positiven Population waren mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95%-Konfidenzintervall 0,1–1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °C), Hustens und Schnupfens um einen Tag (95%-Konfidenzintervall 0,4–1,7 Tage;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo.

Therapie der Influenza bei immungeschwächten Patienten:

Eine randomisierte, doppelblinde Studie zur Bewertung der Sicherheit und Charakterisierung der Wirkungen von Oseltamivir auf die Entwicklung resistenter Influenzaviren (Primäranalyse) bei mit Influenza infizierten, immungeschwächten Patienten, schloss 151 erwachsene Patienten, 7 Jugendliche und 9 Kinder ein, deren Daten für die Wirksamkeitsbewertung herangezogen wurden (Sekundäranalyse, nicht gepowert). In die Studie wurden Patienten mit solider Organtransplantation, hämatopoetischer Stammzelltransplantation, HIV-positive Patienten mit einer CD4-Zellzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>, Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie und Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Diese Patienten wurden innerhalb von 96 Stunden nach Auftreten der Symptome randomisiert, um sie über eine Dauer von 10 Tagen zu behandeln. Die Dosierungsanweisungen waren: Oseltamivir Standarddosis (75 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (73 erwachsene Patienten, 4 Jugendliche und 4 Kinder) oder doppelte Dosis (150 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (78 erwachsene Patienten, 3 Jugendliche und 5 Kinder).

Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen der Gruppe mit der Standarddosis (103,4 Stunden [95%-KI 75,4–122,7]) und der Gruppe mit der doppelten Dosis (107,2 Stunden [95%-KI 63,9–140,0]) ähnlich. Die Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Kindern variabel und die Interpretation ist aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt. Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit sekundären Infektionen war in der Gruppe mit der Standarddosis und der Gruppe mit der doppelten Dosis vergleichbar (8,2 vs. 5,1 %). Bei Jugendlichen und Kindern kam es nur bei einem Patienten (einem Jugendlichen) in der Gruppe mit der Standarddosis zu einer sekundären Infektion (bakterielle Sinusitis).

Eine Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei schwer immungeschädigten Kindern ( $\leq 12$  Jahre,  $n = 30$ ), die mit der Standarddosis Oseltamivir (75 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) vs. der dreifachen Dosis (225 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) über eine adaptive Dosierungszeitspanne von 5 bis 20 Tagen, abhängig von der Dauer der Virusausscheidung (mittlere Behandlungsdauer: 9 Tage), behandelt wurden, durchgeführt. Aus der Gruppe mit der Standarddosis berichtete kein Patient und aus der Gruppe mit der dreifachen Dosis berichteten 2 Patienten sekundäre bakterielle Infektionen (Bronchitis und Sinusitis).

Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenzaerkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten und zwei saisonalen Prophylaxe-Studien gezeigt. Der primäre Wirksamkeitsparameter für alle diese Studien war die Inzidenz laborbestätigter Influenzaerkrankungen. Die Virulenz von Influenzaepidemien ist nicht vorhersagbar und variiert innerhalb einer Region und von Saison zu Saison, deshalb variiert auch die erforderliche Patientenzahl, die prophylaktisch behandelt werden muss, um einen Fall von Influenza zu verhindern („number needed to treat“ [NNT]).

Postexpositions-Prophylaxe :

In einer Studie wurde Oseltamivir 75 mg einmal täglich an Personen (davon 12,6 % gegen Influenza geimpft), die in Kontakt mit einem Influenzafall (Indexfall) standen, beginnend innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten der Symptome beim Indexfall und über einen Zeitraum von 7 Tagen angewendet. Die Influenzadiagnose wurde bei 163 von 377 Indexfällen bestätigt. Oseltamivir senkte signifikant die Inzidenz der klinischen Influenzaerkrankungen bei den Kontaktpersonen der bestätigten Influenza-Indexfälle von 24/200 (12 %) in der Placebogruppe auf 2/205 (1 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 6–16;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95%-Konfidenzintervall 9–12) und 16 (95%-Konfidenzintervall 15–19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Verhinderung der natürlich auftretenden Influenzaerkrankungen wurde in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten gezeigt, die Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren sowohl als Indexfälle als auch als familiäre Kontaktpersonen einschloss. Der primäre Wirksamkeitsparameter in dieser Studie war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenzaerkrankungen in den Haushalten. Die Oseltamivir-Prophylaxe dauerte 10 Tage. In der Gesamtpopulation zeigte sich eine Reduktion der Inzidenz von laborbestätigter klinischer Influenza in den Haushalten von 20 % (27/136) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (10/135) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (62,7 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 26,0–81,2;  $p = 0,0042$ ]). In Haushalten mit Influenza-infizierten Indexfällen reduzierte sich die Inzidenz der Influenza von 26 % (23/89) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 11 % (9/84) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (58,5 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 15,6–79,6;  $p = 0,0114$ ]). Gemäß einer Subgruppenanalyse bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza bei Kindern signifikant reduziert, und zwar von 19 % (21/111) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (7/104) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (64,4 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 15,8–85,0;  $p = 0,0188$ ]). Bei Kindern, die bei Baseline noch keine Viren ausschieden, war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza von 21 % (15/70) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 4 % (2/47) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt, reduziert (80,1 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 22,0–94,9;  $p = 0,0206$ ]). Die NNT für die gesamte pädiatrische Population lag bei 9 (95%-Konfidenzintervall 7–24) und 8 (95%-Konfidenzintervall 6, Obergrenze nicht bestimmbar) in der Gesamtpopulation (ITT), bzw. bei den pädiatrischen Kontakten infizierter Indexfälle (ITTII).

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Die Prophylaxe während einer Influenzapandemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung :

In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenzaerkrankungen von 25/519 (4,8 %) in der Placebogruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 1,6–5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95%-Konfidenzintervall 24–50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenzaerkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebogruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95%-Konfidenzintervall 1,5–6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95%-Konfidenzintervall 23–62).

Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten :

Es wurde eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur saisonalen Prophylaxe der Influenza mit 475 immungeschwächten Patienten (388 Patienten nach solider Organtransplantation [195 Placebo; 193 Oseltamivir], 87 Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation [43 Placebo; 44 Oseltamivir], keine Patienten mit anderen Ursachen für eine Immunsuppression), unter ihnen auch 18 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren, durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Auftreten laborbestätigter klinischer Influenza, ermittelt auf der Basis einer Viruskultur und/oder eines vierfachen Anstiegs der HAI-Antikörper. Die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza lag in der Placebogruppe bei 2,9 % (7/238) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 2,1 % (5/237) (95%-Konfidenzintervall -2,3–4,1 %;  $p = 0,772$ ).

Spezielle Studien zur Beurteilung der Verringerung des Risikos von Komplikationen wurden nicht durchgeführt.

**Oseltamivir-Resistenz**

**Klinische Studien** : Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Bei Kindern wurde die Entwicklung Oseltamivir-resistenter Viren während der Behandlung häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, die Rate reichte von weniger als 1 % bei Erwachsenen bis zu 18 % bei Säuglingen unter 1 Jahr. Kinder, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, schieden diese im Vergleich zu Patienten mit empfindlichen Viren für einen verlängerten Zeitraum aus. Jedoch wurde durch eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz das Ansprechen auf die Behandlung nicht beeinträchtigt und auch die Influenzasymptome hielten nicht länger an.

Insgesamt wurde bei immungeschwächten, erwachsenen und jugendlichen Patienten, die über eine Dauer von 10 Tagen mit der Standarddosis oder der doppelten Dosis Oseltamivir behandelt wurden, eine höhere Rate an Oseltamivir-Resistenzen beobachtet [14,5 % (10/69) in der Gruppe mit der Standarddosis und 2,7 % (2/74) in der Gruppe mit der doppelten Dosis], verglichen mit Daten aus Studien von mit Oseltamivir behandelten, ansonsten gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten, deren Viren eine Resistenz entwickelten, waren Transplantatempfänger (8/10 Patienten in der Gruppe mit der Standarddosis und 2/2 Patienten in der Gruppe mit der doppelten Dosis). Die meisten Patienten mit Oseltamivir-resistenten Viren waren mit Influenza A infiziert und hatten eine verlängerte Virusausscheidung.

Bei immungeschwächten Kindern ( $\leq 12$  Jahre), die in beiden Studien mit Oseltamivir behandelt und auf eine Resistenz untersucht wurden, betrug die Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz 20,7 % (6/29). Von diesen sechs immungeschwächten Kindern, die eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz aufwiesen, erhielten 3 Patienten die Standarddosis und 3 Patienten eine höhere Dosis (doppelt oder dreifach). Die Mehrzahl hatte eine akute lymphoide Leukämie und die Patienten waren  $\leq 5$  Jahre.

**Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz in klinischen Studien**

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phänotypisierung*	Geno- und Phänotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	0,88 % (21/2.382)	1,13 % (27/2.396)
Kinder (1–12 Jahre)	4,11 % (71/1.726)	4,52 % (78/1.727)
Säuglinge (< 1 Jahr)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

\*Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

**Influenza-Prophylaxe**

In den bisher durchgeführten klinischen Studien zur Postexpositions-Prophylaxe (7 Tage), zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb eines Haushalts (10 Tage) und zur saisonalen Prophylaxe der Influenza (42 Tage) bei immunkompetenten Patienten gab es keine Anzeichen für das Auftreten einer Arzneimittelresistenz in Verbindung mit der Anwendung von Oseltamivir. Bei immungeschwächten Patienten wurden während einer 12-wöchigen Prophylaxe-Studie keine Resistenzen beobachtet.

**Klinische Daten und Daten aus Spontanberichten** : Natürliche Mutationen, die mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir *in vitro* verbunden waren, wurden bei Influenza-A- und -B-Viren entdeckt, die von Patienten, die nicht mit Oseltamivir behandelt wurden, isoliert wurden. Resistente Stämme, die sich während einer Behandlung mit Oseltamivir entwickelten, wurden sowohl von immunkompetenten als auch von immungeschwächten Patienten isoliert. Immungeschwächte Patienten und junge Kinder haben ein höheres Risiko, während der Behandlung eine Oseltamivir-Resistenz zu entwickeln.

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 wurde die natürlich vorkommende, mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme sporadisch nachgewiesen. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geografisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenza-Isolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Informationen

#### *Resorption*

Nach oraler Einnahme von Oseltamivirphosphat (Prodrug) wird Oseltamivir rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen weitestgehend in den aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat) umgewandelt. Mindestens 75 % einer oralen Dosis gelangen als aktiver Metabolit in die systemische Zirkulation. Im Verhältnis zum aktiven Metaboliten beträgt die systemische Verfügbarkeit des Prodrug weniger als 5 %. Die Plasmakonzentrationen von Prodrug und aktivem Metaboliten sind proportional zur Dosis und werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

#### *Verteilung*

Das mittlere Verteilungsvolumen von Oseltamivircarboxylat beträgt beim Menschen im Steady State ca. 23 l. Dieses Volumen entspricht der extrazellulären Körperflüssigkeit. Da die Neuraminidaseaktivität extrazellulär ist, verteilt sich Oseltamivircarboxylat an alle Orte der Influenzavirus-Ausbreitung.

Die Bindung des Oseltamivircarboxylats an humane Plasmaproteine ist vernachlässigbar (ca. 3 %).

#### *Biotransformation*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu vollständig in Oseltamivircarboxylat umgewandelt. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Oseltamivir noch der aktive Metabolit Substrate oder Inhibitoren für die vorherrschenden Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems sind. Phase-2-Konjugate von beiden Substanzen wurden *in vivo* nicht identifiziert.

#### *Elimination*

Das resorbierte Oseltamivir wird primär (> 90 %) durch Umwandlung zu Oseltamivircarboxylat eliminiert. Dieses wird nicht weiter verstoffwechselt und wird durch den Urin ausgeschieden. Die Spitzenkonzentrationen von Oseltamivircarboxylat im Plasma nehmen mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden bei den meisten Probanden ab. Der aktive Metabolit wird vollständig durch renale Exkretion eliminiert. Die renale Clearance (18,8 l/h) liegt über der glomerulären Filtrationsrate (7,5 l/h), was anzeigt, dass eine tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration stattfindet. Weniger als 20 % einer radioaktiv markierten oralen Dosis werden durch die Fäzes ausgeschieden.

### Andere besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

##### Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr :

Die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Oseltamivir wurden in zwei unkontrollierten offenen Studien mit Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr (n = 135) untersucht. Die Rate der Clearance des aktiven Metaboliten, nach Körpergewicht korrigiert, nimmt bei einem Alter von unter einem Jahr ab. Die systemische Verfügbarkeit des Metaboliten zeigte ebenso bei den jüngsten Säuglingen größere Variabilität. Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Exposition nach einer 3-mg/kg-Dosis bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen bei Gabe der zugelassenen Dosis (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Die berichteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei älteren Kindern überein.

Es liegen keine Daten für die Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr vor. Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung wurde bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht untersucht.

##### Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr während einer Pandemie:

Die Simulation einer Dosierung von 3 mg/kg einmal täglich bei Säuglingen unter 1 Jahr zeigt eine Exposition im gleichen Bereich oder höher wie eine Dosierung von 75 mg einmal täglich bei Erwachsenen. Die Exposition ist dabei nicht höher als bei der Dosierung zur Therapie von Säuglingen unter 1 Jahr (3 mg/kg zweimal täglich) und es wird erwartet, dass das Sicherheitsprofil vergleichbar ist (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine klinischen Studien zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr durchgeführt.

##### Kleinkinder und Kinder im Alter ab 1 Jahr :

Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg-Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren ist vergleichbar mit der Erwachsener.

#### *Ältere Patienten*

Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten im Steady State war bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 78 Jahren) um 25 % bis 35 % höher als bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die vergleichbare Dosen von Oseltamivir erhalten hatten. Die bei den älteren Patienten beobachtete Halbwertszeit war vergleichbar mit jener bei jungen Erwachsenen. Basierend auf systemischer Exposition und Verträglichkeit sind Dosisanpassungen bei älteren Patienten nicht erforderlich, außer es liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Niereninsuffizienz*

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über 5 Tage bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ergab, dass die systemische Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat umgekehrt proportional zur sich verschlechternden Nierenfunktion ist. Zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

#### *Leberinsuffizienz*

*In-vitro*-Studien lassen den Schluss zu, dass weder ein signifikanter Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivir noch eine signifikante Abnahme der systemischen Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Schwangere Frauen*

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass das *Ebilfumin* Dosierungsschema, wie in Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, beschrieben, zu einer geringeren Exposition (im Durchschnitt 30 % über alle Trimenons) des aktiven Metaboliten bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen führt. Die erwartete geringere Exposition bleibt jedoch oberhalb der Hemmkonzentration (IC95-Werte) und in einem therapeutischen Bereich für eine Reihe von Influenzavirusstämmen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien, die in der aktuellen Dosierung bei diesen Patienten einen Nutzen zeigen. Daher wird bei schwangeren Frauen keine Dosisanpassung für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza empfohlen (siehe Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

#### *Immungeschwächte Patienten*

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen (< 18 Jahre), immungeschwächten Patienten mit Oseltamivir (wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben), im Vergleich zu nicht immungeschwächten Patienten, mit vergleichbarer Kreatinin-Clearance, zu einer erhöhten vorhergesagten Exposition des aktiven Metaboliten führt (von ca. 5 % bis zu 50 %). Aufgrund der hohen Sicherheitsmarge des aktiven Metaboliten sind bei den Patienten jedoch keine Dosisanpassungen aufgrund ihres Immunschwächestatus erforderlich. Jedoch sollten die Dosen für immungeschwächte Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, angepasst werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen aus zwei Studien mit immungeschwächten Patienten zeigen, dass es keinen bedeutenden Zusatznutzen bei Expositionen gab, die über den Expositionen lagen, die nach der Anwendung der Standarddosis erreicht wurden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Anwendung und Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein spezifisches Gesundheitsrisiko beim Menschen. Ergebnisse der konventionellen Kanzerogenitätsstudien an Nagern zeigten einen Trend zu einer dosisabhängigen Erhöhung einiger Tumorarten, welche typisch für die verwendeten Nagerstämme sind. Betrachtet man dabei den Expositionsspielraum im Vergleich zur erwarteten Exposition beim Menschen, ändern diese Ergebnisse das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oseltamivir in den zugelassenen therapeutischen Indikationen nicht.

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1500 mg/kg/Tag zeigte keine unerwünschten Auswirkungen bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1500 mg/kg/Tag ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt: Der Sicherheitsabstand zwischen der Exposition beim Menschen und der höchsten Dosis ohne nachteilige Effekte (500 mg/kg/Tag) bei Ratten beträgt das 480-Fache für Oseltamivir bzw. das 44-Fache für den aktiven Metaboliten. Die fetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15 % bis 20 % von jener der Muttertiere.

Von laktierenden Ratten werden Oseltamivir und der aktive Metabolit in der Milch ausgeschieden. Die begrenzten Daten deuten darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Eine Extrapolation der Tierdaten ergibt geschätzte Mengen von 0,01 mg/Tag bzw. 0,3 mg/Tag der beiden Substanzen.

Bei Meerschweinchen wurde für Oseltamivir in einem „Maximierungstest“ ein hautsensibilisierendes Potenzial festgestellt. Ungefähr 50 % der Tiere, die mit dem reinen Wirkstoff behandelt wurden, zeigten nach einer Provokation Erytheme. Eine reversible Irritation wurde am Kaninchenaugen gefunden.



Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Jungratten zu Toxizität einschließlich Todesfällen. Diese Wirkungen wurden bei Dosierungen von 657 mg/kg und höher beobachtet. Bei 500 mg/kg wurden, auch bei einer Langzeitbehandlung (mit 500 mg/kg/Tag vom 7. bis 21. Tag post partum), keine Nebenwirkungen beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Ebilfumin 30 mg Hartkapseln**

##### *Kapselinhalt:*

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon (K-29/32)

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

##### *Kapselhülle:*

Gelatine

Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

##### *Drucktinte:*

Schellacklasur 45 % (20 % verestert)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

#### **Ebilfumin 45 mg Hartkapseln**

##### *Kapselinhalt:*

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon (K-29/32)

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

##### *Kapselhülle:*

Gelatine

Titandioxid (E 171)

##### *Drucktinte:*

Schellacklasur 45 % (20 % verestert)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

#### **Ebilfumin 75 mg Hartkapseln**

##### *Kapselinhalt:*

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon (K-29/32)

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle:Oberteil:

Gelatine

Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Unterteil:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Drucktinte:

Schellacklasur 45 % (20 % verestert)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Jahre

Aufbewahrung der in der Apotheke zubereiteten Suspension

3 Wochen haltbar, wenn nicht über 25 °C gelagert.

6 Wochen haltbar bei 2–8 °C.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen der in der Apotheke zubereiteten Suspension, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC/Al-Blisterpackungen oder in HDPE-Behältnissen mit LDPE-Deckel (und einem Trocknungsmittel)

Packungsgröße: 10 Kapseln

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rezepturansatz*Wenn Oseltamivir-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist*

Kommerziell gefertigtes Oseltamivir-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden. Für den Fall, dass kommerziell gefertigtes Oseltamivir-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker eine Suspension (6 mg/ml) aus *Ebilfumin Kapseln* herstellen oder Patienten können die Suspension aus Kapseln zu Hause zubereiten.

Die Zubereitung in der Apotheke sollte der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie in der Gebrauchsinformation der *Ebilfumin*-Kapseln unter „Zubereitung der flüssigen Form von *Ebilfumin* zu Hause“.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten am besten auf den Spritzen die korrekten Volumina markiert sein.

Zubereitung in der Apotheke**In der Apotheke aus Kapseln zubereitete 6-mg/ml-Suspension**

*Erwachsene, Jugendliche, Kleinkinder und Kinder im Alter ab 1 Jahr, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken*

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Arzneimittel für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist. Für immungeschwächte Patienten ist eine 10-tägige Behandlung notwendig.

Der Apotheker kann aus *Ebilfumin* 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mithilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Für immungeschwächte Patienten wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 10-tägige Behandlung zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen ist in der untenstehenden Tabelle für immungeschwächte Patienten angegeben und wird anhand des Gewichts des Patienten bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 20 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 10 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

**Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe**

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
10 kg bis 15 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*
> 15 kg bis 23 kg	75 ml	90 ml oder 100 ml*
> 23 kg bis 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (oder 150 ml)*

\*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

**Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten für eine 10-tägige Behandlung immungeschwächter Patienten**

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
10 kg bis 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg bis 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg bis 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

## Ebilfumin Hartkapseln



Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Ebilfumin-Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml
90 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	12 Kapseln (540 mg)	18 Kapseln (540 mg)	89 ml
100 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 Kapseln (825 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	136 ml

\* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 10-tägige Behandlung immungeschwächter Patienten)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Ebilfumin-Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 Kapseln (1.120 mg)	25 Kapseln (1.120 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	185 ml
250 ml	20 Kapseln (1.500 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	50 Kapseln (1.500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 Kapseln (1.800 mg)	40 Kapseln (1.800 mg)	60 Kapseln (1.800 mg)	296 ml

\* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus *Ebilfumin Kapseln* zu folgen:

1. Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
2. Öffnen Sie die angegebene Menge Ebilfumin-Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.
3. Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um.  
(Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Ebilfumin-Kapseln, die unlöslich sind.)
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche. (Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Lufteinschlüssen zu minimieren.)

# Ebilfumin Hartkapseln



7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle.

## Dosierungstabelle für die in der Apotheke zubereitete 6-mg/ml-Suspension aus Ebilfumin-Kapseln für Patienten im Alter ab 1 Jahr

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 6 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Behandlung (für 10 Tage*) Immungeschwächte Patienten	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 kg bis 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml zweimal täglich	10 ml zweimal täglich	10 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml zweimal täglich	12,5 ml zweimal täglich	12,5 ml einmal täglich

\*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten (≥ 1 Jahr) beträgt 10 Tage. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich, markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis für jeden Patienten entspricht (anhand der Dosierungstabelle oben).

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße), gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

### Säuglinge unter 1 Jahr

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist. Für immungeschwächte Patienten ist eine 10-tägige Behandlung notwendig.

Der Apotheker kann aus *Ebilfumin* 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mithilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Für immungeschwächte Patienten wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 10-tägige Behandlung zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen ist in der untenstehenden Tabelle für immungeschwächte Patienten angegeben und wird anhand des Gewichts des Patienten bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 20 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 10 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

## Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
≤ 7 kg	bis zu 40 ml	50 ml
> 7 kg bis 10 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*

\*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten (für eine 10-tägige Behandlung bei immungeschwächten Patienten)

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
≤ 7 kg	bis zu 80 ml	100 ml
> 7 kg bis 10 kg	100 ml	125 ml

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Ebilfumin-Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml

\* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 10-tägige Behandlung bei immungeschwächten Patienten)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Ebilfumin-Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml

\* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus Ebilfumin-Kapseln zu folgen:

- Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
- Öffnen Sie die angegebene Menge Ebilfumin-Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.
- Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um.  
(Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Ebilfumin-Kapseln, die unlöslich sind.)

4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.  
(Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Lufteinschlüssen zu minimieren.)
7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehenden Tabellen.

**Dosierungstabelle für die in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension aus *Ebilfumin Kapseln* für Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr**

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis (6 mg/ml)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Behandlung (für 10 Tage)* Immungeschwächte Patienten	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)	Zu verwendende Dispensergröße (0,1-ml-Markierungen)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml einmal täglich	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml einmal täglich	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml einmal täglich	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml einmal täglich	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml einmal täglich	3,0 ml (oder 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml zweimal täglich	3,3 ml zweimal täglich	3,3 ml einmal täglich	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml einmal täglich	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml zweimal täglich	3,8 ml zweimal täglich	3,8 ml einmal täglich	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml einmal täglich	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml zweimal täglich	4,3 ml zweimal täglich	4,3 ml einmal täglich	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml einmal täglich	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml zweimal täglich	4,8 ml zweimal täglich	4,8 ml einmal täglich	5,0 ml

# Ebilfumin Hartkapseln



10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml einmal täglich	5,0 ml
-------	-------	--------	---------------------------	------------------------	--------------------------	--------

\* Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Säuglingen (0 - 12 Monate) beträgt 10 Tage. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (anhand der Dosierungstabellen oben).

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

## Zubereitung zu Hause

Wenn kommerziell gefertigtes Oseltamivir Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, muss eine in der Apotheke aus Ebilfumin-Kapseln zubereitete Suspension verwendet werden (genaue Anweisungen siehe oben). Wenn kommerziell gefertigtes Oseltamivir-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und auch keine in der Apotheke zubereitete Suspension verfügbar sind, kann eine Ebilfumin-Suspension zu Hause zubereitet werden.

Wenn für die benötigte Dosis geeignete Kapselstärken zur Verfügung stehen, wird die Dosis verabreicht, indem die Kapsel geöffnet wird und ihr Inhalt mit maximal einem Teelöffel eines geeigneten, gesüßten Nahrungsmittels vermischt wird. Der bittere Geschmack kann z.B. mit Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) überdeckt werden. Die Mischung muss umgerührt und dem Patienten vollständig verabreicht werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung einer Ebilfumin-Suspension zusätzliche Schritte notwendig. Genauer Anweisungen finden Sie in der Gebrauchsinformation der Ebilfumin-Kapseln unter „Zubereitung der flüssigen Form von *Ebilfumin* zu Hause“.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

### **Ebilfumin 30 mg Hartkapseln**

EU/1/14/915/001 (10 Hartkapsel-Blisterpackung)  
EU/1/14/915/002 (10 Hartkapsel-HDPE-Behältnis)

### **Ebilfumin 45 mg Hartkapseln**

EU/1/14/915/003 (10 Hartkapsel-HDPE-Behältnis)  
EU/1/14/915/004 (10 Hartkapsel-Blisterpackung)

### **Ebilfumin 75 mg Hartkapseln**

EU/1/14/915/005 (10 Hartkapsel-Blisterpackung)  
EU/1/14/915/006 (10 Hartkapsel-HDPE-Behältnis)

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Februar 2019



## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.