

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Tamiflu 24-3-2023 + Scientific discussion 21-10-2005. Zelfde getallen als He 1999 EPAR - Renewal Tamiflu 4-10-2012	0	Toediening van 100 mg oseltamivirfosfaat 2x per dag gedurende 5 dagen aan patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie (4 groepen van 5 personen met Clcr <30 ml/min, 31-60 ml/min, 61-90 ml/min resp. >90 ml/min) toonde aan dat blootstelling aan oseltamivircarboxylaate (AUC en C _{max}) omgekeerd evenredig is met afnemende nierfunctie. Cumulatie werd gezien van de werkzame stof maar niet van de prodrug. AUC actieve stof op dag 6: 10x, 3.5x en resp. 2.5x hoger dan bij patiënten met normale nierfunctie. A population PK model describing the impact of CrCL on oseltamivir and oseltamivir carboxylate PK was developed and qualified for simulation using eighty subjects with varying degrees of renal function identified from three clinical studies. The recommended dosages are based on the simulations.	Advies: Behandeling van influenza Clcr 30-60 ml/min: 30 mg 2dd Clcr 10-30 ml/min: 30 mg 1dd Clcr < 10 ml/min: niet aanbevolen Preventie van influenza: Clcr 30-60 ml/min: 30 mg 1dd Clcr 10-30 ml/min: 30 mg 1x per 2 dagen

Overig	Opmerkingen																																			
He G ea. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. Clin Pharmacokinet. 1999;37:471-84	With declining renal function, renal clearance of the active metabolite decreases (fig. 6). In patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL_{CR}) < 30 ml/min an increase in the average exposure to the active metabolite can be expected (table VII). Although the increased drug exposure was not associated with reduced tolerability, a dosage reduction to 75mg once daily is recommended in patients with CL_{CR}. Table VII. Mean (SD) pharmacokinetic parameters of the active metabolite Ro 64-0802 in patients with renal impairment on day 6 of administration of oral oseltamivir 100mg twice daily <table><tr><th>Pharmacokinetic parameter</th><th>Group 1 (n = 5) [CL_{CR} <30 ml/min]</th><th>Group 2 (n = 5) [CL_{CR} >30 to ≤60 ml/min]</th><th>Group 3 (n = 5) [CL_{CR} >60 to ≤90 ml/min]</th><th>Group 4 (n = 5) [CL_{CR} >90 ml/min]</th></tr><tr><td>C_{max} (μg/L)</td><td>4052 (1519)</td><td>1514 (392)</td><td>1058 (183)</td><td>494 (79.5)</td></tr><tr><td>t_{max} (h)</td><td>5.20 (1.11)</td><td>4.78 (0.441)</td><td>3.79 (1.08)</td><td>3.01 (0.690)</td></tr><tr><td>C_{min} (μg/L)</td><td>3271 (1482)</td><td>988 (371)</td><td>583 (127)</td><td>231 (49.9)</td></tr><tr><td>AUC_{12h} (μg/L • h)</td><td>43086 (18068)</td><td>15010 (4158)</td><td>9931 (1636)</td><td>4187 (630)</td></tr><tr><td>t_{1/2β} (h)</td><td>22.9 (9.73)</td><td>12.6 (4.41)</td><td>10.6 (1.18)</td><td>9.11 (2.94)</td></tr><tr><td>CL_R (L/h)</td><td>1.54 (0.551)</td><td>4.19 (0.672)</td><td>7.25 (1.15)</td><td>17.5 (2.78)</td></tr></table> AUC_{12h} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours; CL_{CR} = creatinine clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) plasma concentration; t_{max} = time to reach C_{max}; t_{1/2β} = elimination half-life.	Pharmacokinetic parameter	Group 1 (n = 5) [CL _{CR} <30 ml/min]	Group 2 (n = 5) [CL _{CR} >30 to ≤60 ml/min]	Group 3 (n = 5) [CL _{CR} >60 to ≤90 ml/min]	Group 4 (n = 5) [CL _{CR} >90 ml/min]	C _{max} (μg/L)	4052 (1519)	1514 (392)	1058 (183)	494 (79.5)	t _{max} (h)	5.20 (1.11)	4.78 (0.441)	3.79 (1.08)	3.01 (0.690)	C _{min} (μg/L)	3271 (1482)	988 (371)	583 (127)	231 (49.9)	AUC _{12h} (μg/L • h)	43086 (18068)	15010 (4158)	9931 (1636)	4187 (630)	t _{1/2β} (h)	22.9 (9.73)	12.6 (4.41)	10.6 (1.18)	9.11 (2.94)	CL _R (L/h)	1.54 (0.551)	4.19 (0.672)	7.25 (1.15)	17.5 (2.78)
Pharmacokinetic parameter	Group 1 (n = 5) [CL _{CR} <30 ml/min]	Group 2 (n = 5) [CL _{CR} >30 to ≤60 ml/min]	Group 3 (n = 5) [CL _{CR} >60 to ≤90 ml/min]	Group 4 (n = 5) [CL _{CR} >90 ml/min]																																
C _{max} (μg/L)	4052 (1519)	1514 (392)	1058 (183)	494 (79.5)																																
t _{max} (h)	5.20 (1.11)	4.78 (0.441)	3.79 (1.08)	3.01 (0.690)																																
C _{min} (μg/L)	3271 (1482)	988 (371)	583 (127)	231 (49.9)																																
AUC _{12h} (μg/L • h)	43086 (18068)	15010 (4158)	9931 (1636)	4187 (630)																																
t _{1/2β} (h)	22.9 (9.73)	12.6 (4.41)	10.6 (1.18)	9.11 (2.94)																																
CL _R (L/h)	1.54 (0.551)	4.19 (0.672)	7.25 (1.15)	17.5 (2.78)																																

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 31-5-2023: er wordt weinig toxiciteit gezien bij oseltamivir. Belangrijk om niet te laag te gaan zitten.
- GIC: fabrikant gevraagd of er literatuur beschikbaar die het doseringsadvies onderbouwt.
Antwoord Roche 3-8-2011: "Zoals is aangegeven, heeft Roche de gegevens overlegd met het EMA als bevoegde instantie. Het EMA heeft de nodige expertise in huis en heeft een risk-benefit-analyse gemaakt. Deze informatie kunt u op de EMA-website vinden alsmede in de door de autoriteiten goedgekeurde Samenvatting van Productkenmerken.
Ook is met u besproken dat Roche, als vergunninghouder, niet de verplichting heeft om deze gegevens ook aan elke willekeurige partij te overleggen.
Vanuit Roche Nederland B.V. kunnen wij u dan ook geen informatie over de studie geven."

- → EMA Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 5-7-2011: het advies is gebaseerd op farmacokinetische studies, modellen en simulatie analyse van de farmacokinetiek van oseltamivir in patiënten met variërende mate van nierinsufficiëntie. De data ondersteunen een lagere dosis van 30 mg 1x daags bij 10-30 ml/min (behandeling) en 30 mg 2x daags werd 'geschikt' bevonden bij 30-60 ml/min (behandeling).

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	31 mei 2023