

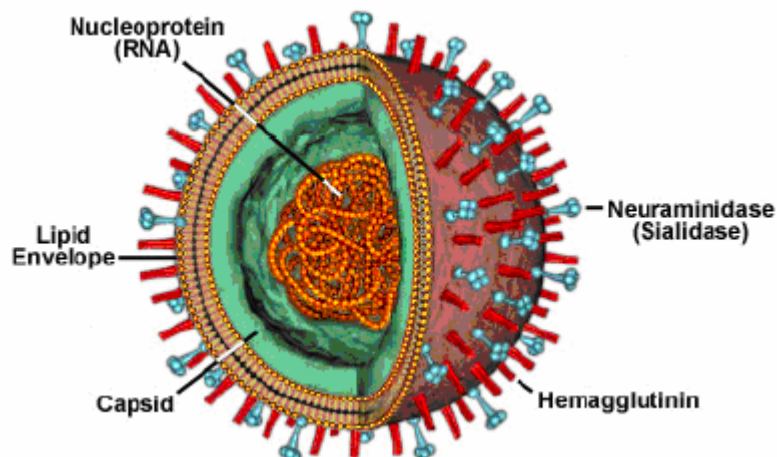
Factsheet Tamiflu



17. November 2006

Tamiflu in Kürze

- Tamiflu (Oseltamivir) ist ein rezeptpflichtiges, oral zu verabreichendes antivirales Medikament (keine Impfung!) gegen Grippe und zählt zur Präparatengruppe der Neuraminidasehemmer. Diese Medikamente verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet, und können gegen alle klinisch relevanten Stämme von Grippeviren eingesetzt werden. Tamiflu dient sowohl der Prävention als auch der Behandlung von Grippe.
- Die Neuraminidase ermöglicht es dem Virus, weitere Wirtszellen zu infizieren. Wird die Neuraminidase gehemmt, kann das Virus nicht mehr aus der Wirtszelle austreten und stirbt ab. Es kann deshalb nicht in weitere Zellen im Organismus gelangen und diese infizieren. Im Gegensatz zu älteren antiviralen Arzneimitteln, den so genannten M2-Hemmern, sind Neuraminidasehemmer sowohl gegen Grippeviren vom Typ A als auch vom Typ B wirksam.



- Tamiflu hat sich zur Behandlung und Vorbeugung der Grippe bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr als wirksam erwiesen.
- Tamiflu wird als einfache Kapsel (75 mg) oral verabreicht und systemisch resorbiert. Dadurch gelangt es mit dem Blutkreislauf an Stellen im Organismus, die für die Virusvermehrung wichtig sind. Die Dosis zur Behandlung von Grippe beträgt bei Erwachsenen zweimal täglich eine Kapsel zu 75 mg während fünf Tagen. Eine Packung Tamiflu enthält einen vollständigen Behandlungszyklus von 10 Kapseln. Die Behandlung muss innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden, um die beste Wirksamkeit zu erzielen. Für die Prophylaxe bei Erwachsenen nach dem Kontakt mit dem Virus beträgt die Dosis einmal täglich eine Kapsel zu 75 mg während 10 Tagen. Zur Vorbeugung saisonaler Grippeerkrankungen wird täglich eine Kapsel zu 75 mg während bis zu 6 Wochen eingenommen.

- Im Jahr 1996 erwarb Roche die weltweiten Rechte zur Entwicklung und Vermarktung des Präparats von Gilead Sciences, Foster City, Kalifornien.
- Tamiflu wurde in der Grippesaison 1999/2000 in Nordamerika (USA und Kanada) und der Schweiz eingeführt. Die Einführung auf den wichtigsten europäischen Märkten erfolgte 2002/2003.
- Bis heute wurden zirka 42 Millionen Patienten in rund 80 Ländern auf der ganzen Welt mit Tamiflu behandelt; dazu gehören die USA, Japan, Kanada, Australien, die EU, die Schweiz und Lateinamerika.
- Der Patentschutz von Tamiflu dauert bis 2016; das Patent hält Gilead.

Wirksamkeit von Tamiflu

- Wird Tamiflu in der zugelassenen Dosierung (zweimal täglich 75 mg während 5 Tagen) eingenommen, wird die Dauer der Grippeerkrankung verringert. Tamiflu verringert ausserdem den Schweregrad von Symptomen und von Infektionen der unteren Atemwege – wie Bronchitis – bei sonst gesunden Personen.
- Bei Kindern verringert Tamiflu die Dauer der Grippe sowie den Schweregrad der Symptome. Die Häufigkeit einer grippebedingten Mittelohrentzündung (Otitis media) ist im Vergleich zur üblichen Behandlung ebenfalls geringer.
- Bei Erwachsenen schützt Tamiflu individuelle Personen vor Grippe, und in Haushalten beugt es einem Ausbruch von Grippe vor. Bei Kindern, die in einem Haushalt mit einer grippeinfizierten Person zusammen leben, verringert Tamiflu wirksam das Risiko von Grippe mit Fieber. Tamiflu senkt sowohl die Virenzahl insgesamt als auch die Ausscheidung von Viren durch den Organismus.

Sicherheit von Tamiflu

- Tamiflu ist seit der Lancierung von rund 42 Millionen Menschen weltweit eingenommen worden. Sein Sicherheitsprofil wird als günstig beurteilt, und es ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen betreffen mehrheitlich den Magen-Darm-Trakt, verschwinden von selbst wieder und erfordern selten den Abbruch der Therapie.
- In Japan, wo seit 2001 rund 11,6 Millionen Kinder (24,5 Millionen Patienten insgesamt – Kinder und Erwachsene) mit Tamiflu behandelt worden sind, verstarben 16 Kinder im Alter zwischen 1 und 16 Jahren (Stand: 5. Juni 2006). Gemäss der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, die 12 dieser Fälle im November 2005 eingehend untersucht hat, gibt es keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von Tamiflu. Mindestens 8 der Kinder, die gestorben sind, litten schon vorher an schweren Krankheiten wie Nierenfunktionsstörungen, angeborenen Erkrankungen des Zentralnervensystems und Asthma oder an ernstesten Komplikationen der Grippe wie Lungenentzündung, Lungenödem, Myokarditis (Herzmuskelentzündung) und Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse).

Resistenz gegen Tamiflu

- Die von zirka 4000 mit Tamiflu behandelten Personen zusammengetragenen Daten zeigen, dass sich nur sehr selten Resistenzen bilden. Insgesamt beläuft sich die Auftretenshäufigkeit resistenter Viren bei Erwachsenen auf 0,32% und bei 1- bis 12-jährigen Kindern auf 4,1%. Das resistente Virus erwies sich als weniger ansteckend als der so genannte Wildtyp des Virus und beeinflusste den Krankheitsverlauf nicht.
- Roche hat interne und externe Programme bereitgestellt, um Meldungen über Resistenzen zu registrieren. Die Firma setzt sich konsequent dafür ein, das Auftreten von Viren, die gegen Tamiflu resistent geworden sind, aufmerksam zu verfolgen.
- Roche unterstützt weiterhin das unabhängige Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISN), das in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Empfindlichkeit von Grippeviren gegenüber Neuraminidasehemmern überwacht. Das NISN veröffentlichte seine Resistenzdaten 2005 und folgerte, dass Bedenken über resistente Viren – insbesondere gegen Neuraminidasehemmer wie Tamiflu – die Regierungen von Ländern nicht davon abhalten sollten, angemessene Vorräte an antiviralen Medikamenten zur Pandemievorsorge anzulegen.
- Am häufigsten wird Tamiflu derzeit in Japan angewendet. Ein paar Zahlen mögen dies belegen: Während der Grippeperiode 2004/2005 erkrankten in Japan schätzungsweise 16 Millionen Personen an Grippe; Roche geht davon aus, dass zirka 6 Millionen Grippepatienten mit Tamiflu behandelt worden sind. Auch bei einem so häufigen Einsatz bilden sich selten Resistenzen. Dies wird von aktuellen Daten gestützt, welche vom NISN anhand einer Resistenzuntersuchung der bei 1180 Grippepatienten isolierten Viren in Japan ermittelt wurden. Lediglich vier (0,34%) dieser 1180 auf Resistenz geprüften Viren zeigten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Tamiflu, was die geringe Resistenzquote gegenüber Tamiflu hervorhebt.
- Bisher sind in drei Fällen H5N1-Viren mit verringerter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir gemeldet worden. In einem Fall war einem Patienten, der bereits klinische Symptome zeigte, anstelle der therapeutischen die prophylaktische Dosis verabreicht worden. In den zwei anderen Fällen wurde die empfohlene Dosis und Behandlungsdauer eingehalten. Hierbei hatte ein Patient das Medikament am zweiten Krankheitstag erhalten, aber der andere Patient begann erst am sechsten Tag mit der Behandlung. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein einer Mutation im Zusammenhang mit den seltenen Fällen einer verringerten Empfindlichkeit des Erregers gegen Tamiflu, die bei klinischen Studien und der Überwachung nach Markteinführung des Produkts gemeldet wurden.

Grippepandemie

- Die Grippe – im Fachjargon auch Influenza genannt – wird durch die Grippeviren A und B verursacht und tritt normalerweise saisonal in den Herbst- und Wintermonaten auf. Gemäss der Weltgesundheitsorganisation WHO treten jedes Jahr rund 3 bis 5 Millionen Fälle von saisonaler Grippe auf; rund 250 000 bis 500 000 Menschen sterben jährlich an dieser Krankheit.
- Laut der WHO kommt es zu einer Grippepandemie, wenn ein neuer Stamm des Grippevirus A auftritt, gegen den die Menschen nicht immun sind und der damit weit verbreitet zu

Erkrankungen und Todesfällen führt. In jedem Jahrhundert waren rund drei Grippepandemien zu verzeichnen, in denen ein neuer Virusstamm weltweit gleichzeitig zu zahlreichen Todesfällen führte.

Weitere Informationen über Pandemien und die Vogelgrippe, z.B. inwiefern sich diese von der saisonalen Grippe unterscheidet und wie sie übertragen wird, erhalten Sie auf der WHO-Website unter: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html

Grippepandemie und Tamiflu

- Tamiflu ist gegen alle klinisch relevanten Grippeviren der Typen A und B wirksam, einschliesslich H5N1. Das Medikament hat sich im Labor gegen das H5N1-Virus als wirksam erwiesen – und zwar bei Tieren, die mit H5N1-Grippeviren infiziert wurden, die von Menschen stammten (Ives, J. et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. Antiviral Research 2002: 55; 307-317).
- Da Infektionen beim Menschen mit den gegenwärtigen Stämmen von H5N1-Grippeviren selten und geographisch isoliert auftreten, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien über die klinische Wirksamkeit von Tamiflu bei H5N1-infizierten Personen.
- Die verfügbaren Hinweise über die klinische Wirksamkeit von Tamiflu gegen Vogelgrippe bestehen grösstenteils aus anekdotischen Fallberichten, die sich auf kleine Patientengruppen beziehen. Leider wurde Tamiflu bei der Mehrzahl der H5N1-infizierten Personen mit beträchtlicher Verzögerung verabreicht und nicht innerhalb der empfohlenen 48 Stunden nach der Infektion. Fallberichte weisen jedoch darauf hin, dass eine baldige Behandlung mit Tamiflu nach Auftreten der Symptome bei Personen, die mit dem Vogelgrippevirus H5N1 infiziert waren, von Nutzen war.
- Gegenwärtig empfiehlt die WHO bei Verdacht auf eine H5N1-Infektion beim Menschen eine möglichst rasche Verordnung von Tamiflu (idealerweise innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten von Symptomen), damit die Behandlung den grösstmöglichen Nutzen bringt. Aufgrund der gegenwärtig hohen Sterblichkeit in Zusammenhang mit einer H5N1-Infektion und den Hinweisen auf eine längerfristige Vermehrung des Virus bei dieser Erkrankung, sollte die Verabreichung des Medikaments auch bei Patienten erwogen werden, die den Arzt erst im späteren Krankheitsverlauf aufsuchen (WHO. Weltgesundheitsorganisation. Avian influenza ("bird flu") – Fact sheet: Weltgesundheitsorganisation (WHO), 2006).
- Prophylaktisch wird Tamiflu zum Schutz von Personen angewandt, die mit dem Aussondern H5N1-infizierter Tiere beschäftigt sind, sowie von Pflegefachpersonen, die Patienten betreuen, welche mit diesem Virus infiziert sind.
- Roche finanziert weitere Studien, um die antivirale Wirksamkeit von Tamiflu gegen den Vogelgrippeerreger H5N1 zu untersuchen. Ausserdem führt Roche mit der WHO zurzeit Gespräche über klinische Studien, welche zusätzliche klinische Daten liefern könnten.

Herstellung von Tamiflu

- Die Herstellung von Tamiflu ist komplex und umfasst 10 Hauptschritte, von denen einige nicht zuletzt aufgrund der benötigten Azidchemie besonders anspruchsvoll sind. Die

Herstellung dauert rund sechs bis acht Monate ab Verfügbarkeit aller Ausgangsstoffe. Hersteller, die komplett neu mit der Produktion von Tamiflu beginnen, würden Schätzungen von Roche zufolge jedoch zwei bis drei Jahre benötigen, um das Medikament in industriellem Massstab herzustellen.

- Der Ausgangsstoff für die Produktion von Tamiflu, Shikimi-Säure, wird entweder mit Hilfe eines Fermentationsprozesses hergestellt oder aus den achteckigen Fruchthüllen des Sternanis gewonnen.
 - Für den Fermentierungsprozess wird ein besonderes Kolibakterium verwendet, das mit Glukose Shikimi-Säure produziert. Die Bakterien werden vermehrt und laufend von kleineren in grössere Fermenter transferiert. Heute wird Shikimi-Säure grösstenteils mittels Fermentation bereitgestellt.
 - Roche verwendet eine besondere Anisart, die in vier Bergprovinzen im Südwesten Chinas gedeiht (Guanxi, Sichuan, Yunnan und Guizhou) und den gewünschten Ausgangsstoff in weit höherer Reinheit und Konzentration liefert als Sternanis anderer Herkunft. Zur Kultivierung sind besondere agroklimate Bedingungen erforderlich (feucht-heisse Witterung und Höhenlage), wie sie nur in den traditionellen Anbaugebieten im Gebirge vorkommen. 30 kg Anis liefern 1 kg Shikimi-Säure.

Hohe Nachfrage nach Tamiflu

- Das weltweite Netzwerk von Roche umfasst mehrere Roche-Standorte und über 15 externe Partnerfirmen, die in 10 verschiedenen Ländern Tamiflu produzieren. Die Partnerfirmen wurden primär nach ihren Möglichkeiten ausgewählt, innerhalb relativ kurzer Zeit und gemäss den Qualitätsanforderungen von Roche beträchtliche Mengen an Zwischen- und Endprodukten herzustellen. Zu diesen Partnerfirmen gehören unter anderem Ampac Fine Chemicals LLC, API Corporation, Clariant, DSM, FIS, Martek, Novasep/Dynamit Nobel, PHT International, PPG Industries, Sanofi-Aventis, Shaanxi Jiahe Phytochem Co und Siegfried Ltd.
- Roche wird die Produktionskapazität bis Ende 2006 deutlich erhöhen und danach über Ressourcen verfügen, um jährlich bis zu 400 Millionen Packungen Tamiflu herzustellen. Dies übersteigt die bislang eingegangenen Bestellungen der Regierungen von 200 Millionen Packungen bei weitem.
- Die Produktionssteigerung wird durch eine weitere schrittweise Ausdehnung des Herstellungsnetzes von Roche – sowohl intern als auch in Zusammenarbeit mit Drittfirmen – erreicht werden. Damit wird eine gegenüber 2004 zehnmal höhere Produktionskapazität erreicht sein. Obschon damals noch keine konkreten Bestellungen für eine Pandemievorsorge eingegangen waren, hatte Roche entschieden, das Herstellungsvolumen zu erhöhen, um Regierungen eine bedarfsgerechte Pandemieplanung zu ermöglichen.

Bestellungen von Tamiflu zur Pandemievorsorge

- Roche hat bislang mit über 75 Ländern Mengenvereinbarungen und Lieferverträge für die Pandemievorsorge mit Tamiflu ausgehandelt.

- Aufgrund der hohen Nachfrage und der langen Vorlaufzeiten für die Herstellung von Tamiflu hat Roche nachdrücklich darauf hingewiesen, dass es äusserst unwahrscheinlich ist, Grossbestellungen von Tamiflu kurzfristig ausführen zu können. Aus diesem Grund hat Roche die Regierungen in den letzten drei Jahren dazu aufgerufen, vorsorgliche Lagerbestände aufzubauen.
- Der reine Wirkstoff von Tamiflu kann zu stark reduzierten Preisen bezogen werden (Industrieländer: € 7.70 für eine Behandlung; Entwicklungsländer: € 7.00 für eine Behandlung); auch die Kapselform von Tamiflu, die die Regierungen zur Pandemievorsorge kaufen, wird mit einem hohen Rabatt (Industrieländer: € 15.00 für eine Behandlung; Entwicklungsländer: € 12.00 für eine Behandlung) auf den Normalpreis (Fabrikabgabepreis für saisonale Grippe in Europa: € 20 bis € 51) abgegeben.
- Situation in ausgewählten Ländern:
 - China: Roche hat mit der Shanghai Pharmaceutical Group und der HEC Group Sublizenzierungsvereinbarungen zur Gesamtproduktion von Oseltamivir für die Pandemievorsorge in China unterzeichnet.
 - Taiwan: Roche wird die angeforderten Mengen im Laufe von 2006 liefern können.
 - Vietnam: Roche hat angeboten, entweder Kapseln oder Wirkstoff zu liefern, den Drittfirmen lokal in Kapseln abfüllen.
 - Korea und Malaysia: Roche liefert Kapseln.
 - Indien: Roche hat eine Sublizenz an die indische Firma Hetero Drugs zur Herstellung von Oseltamivir für Indien und Entwicklungsländer gewährt.
 - Afrika: Vereinbarung mit der Firma Aspen zur Bereitstellung von Oseltamivir für den Pandemiefall – als weiterer Beitrag zur Deckung der Bedürfnisse von Regierungen und gemeinnützigen Organisationen auf dem afrikanischen Subkontinent.

In einigen Ländern, darunter Thailand, die Philippinen und Indonesien ist Tamiflu nicht patentgeschützt. Den Regierungen dieser Länder steht es daher frei, Oseltamivir nach eigenem Ermessen einzukaufen oder herzustellen. Roche ist nach wie vor bereit, die Ausführung regierungsseitiger Bestellungen sowie die Qualitätsanforderungen an Arzneimittellieferungen zu diskutieren.

Spenden von Tamiflu für die rasche Verteilung

- Im August 2005 spendete Roche einen Notvorrat von drei Millionen Packungen Tamiflu zur Eindämmung oder Verzögerung der Ausbreitung einer Grippepandemie am Ort ihres Ausbruchs. 2004 hatte Roche bereits 125 000 Packungen gestiftet, die von der WHO für betroffene Länder in Asien verwendet wurden. Im Januar 2006 kündete Roche die Schenkung von weiteren zwei Millionen Packungen Tamiflu an die WHO an, die für den Aufbau regionaler Lager zur Bekämpfung des gegenwärtigen Stammes von Vogelgrippeviren oder für den Pandemiefall bestimmt sind. Diese Spenden werden sich auf insgesamt 5,125 Millionen Packungen belaufen, die der WHO für die Hilfe von Menschen in einem eventuellen Pandemiefall zur Verfügung stehen.
- 2005 und 2006 spendete Roche 15 000 Packungen für die Türkei und 2400 Packungen für Rumänien, nachdem das H5N1-Vogelgrippevirus in diesen Ländern bei Vögeln festgestellt worden war. Diese Spenden dienten insbesondere zum Schutz stark exponierter Hilfskräfte, die in Geflügelbetrieben nahe am Ausbruchsort der Vogelgrippe mit dem Einsammeln der Tiere beschäftigt waren.

Fälschungen von Tamiflu

- Gefälschte Arzneimittel sind für Konsumenten mit verschiedenen Risiken behaftet, da sie nicht den strengen Qualitätsvorschriften entsprechen, die den Herstellern der Originalpräparate von den Zulassungsbehörden auferlegt werden. Gefälschte Arzneimittel sind unter Umständen unwirksam, enthalten schädliche Bestandteile oder beides zugleich.
- Nichts ist für Roche wichtiger als die Gesundheit und Sicherheit der Konsumenten, die ihre Produkte anwenden. Roche hat bisher alles unternommen, um die Zuverlässigkeit von Tamiflu sicherzustellen und wird dies auch künftig tun. Damit die Gefahr, die von gefälschten Arzneimitteln ausgeht, auf ein Minimum reduziert werden kann, ist die aktive Mitarbeit aller Beteiligten erforderlich. Dies betrifft Zulassungs- und Strafverfolgungsbehörden ebenso wie Hersteller, Verteiler und Detaillisten sowie die Konsumenten selbst.
- Die Konsumenten können sich auf verschiedene Weise vor den Risiken gefälschter Arzneimittel schützen. Roche bietet die folgenden praktischen Richtlinien für Konsumenten an, um sicherzustellen, dass diese das antivirale Originalmedikament Tamiflu erhalten.

Lassen Sie sich von einem Arzt untersuchen und ein Rezept ausstellen

- Patienten wird geraten, den Arzt aufzusuchen, sobald Symptome auftreten, die auf eine Grippe hindeuten. Dazu gehören plötzlich einsetzendes Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen, verstopfte Nase und Husten.
- Verschreibungspflichtige Arzneimittel können nur gegen ein gültiges Rezept abgegeben werden.

Beziehen Sie Ihre Medikamente nur bei einer Apotheke Ihres Vertrauens

- Am besten schützen Sie sich vor gefälschten Arzneimitteln, indem Sie rezeptpflichtige Medikamente nur in einer vertrauenswürdigen Apotheke beziehen.
- Roche rät Patienten vom Kauf von Medikamenten über das Internet ab.

Prüfen Sie die Packung

Kontrollieren Sie, ob Behälter, Verpackungen oder Etiketten nachgemacht oder verändert worden sind.

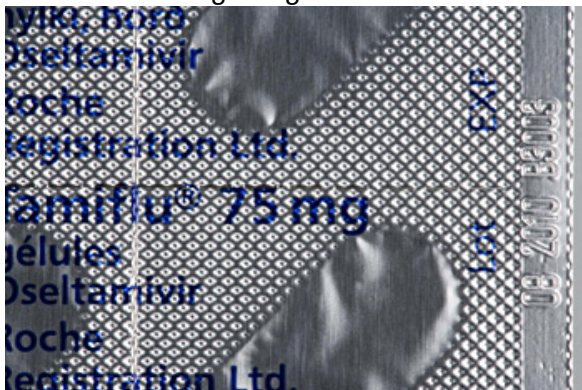
- Tamiflu wird in einer weissen Kartonschachtel angeboten, die auf der Vorderseite den deutlichen Aufdruck „Tamiflu® Oseltamivir 75 mg“ sowie ein grünes Sechseck und das Roche-Logo trägt. Auf der rechten Lasche der Packung sind das Verfalldatum, die Chargennummer und – je nach Land – das Herstellungsdatum eingepreßt. Auf dieser Lasche ist zudem ein gut sichtbares Logo aufgedruckt.



- Die Packung von Tamiflu in den USA sieht anders aus. Näheres dazu finden Sie auf dem Internet unter www.tamiflu.com.
- Die Schachtel enthält eine einzige Blisterverpackung (Durchdrückpackung) mit 10 Kapseln Tamiflu. Die Farbe der Kapseln ist zur Hälfte gelb, zur Hälfte hellgrau. Jede Vertiefung der Blisterverpackung enthält eine Kapsel, die durch die transparente Kunststoffolie sichtbar ist:



- Jede Blisterverpackung ist auf der Rückseite mit einer Aluminiumfolie verschlossen, auf der das Firmenlogo von Roche, das sechseckige Roche-Symbol sowie der Schriftzug „Tamiflu Oseltamivir 75 mg“ aufgedruckt sind:



- Die Chargennummer und das Verfalldatum (in gewissen Ländern zusätzlich das Herstellungsdatum) auf der Aussenpackung sollten mit der Chargennummer und dem Verfalldatum (sowie in gewissen Ländern mit dem Herstellungsdatum) auf der Innenpackung übereinstimmen:



- Jede Kapsel von Tamiflu trägt zudem den Aufdruck „Roche 75 mg“.

- Tamiflu ist auch als Suspension erhältlich:



- Falls Sie zu einem Produkt, das Sie gekauft haben, Zweifel oder einen Verdacht haben, nehmen Sie sogleich Kontakt mit dem Apotheker oder Arzt auf.

Was unternimmt Roche gegen gefälschte Arzneimittel?

- Roche fährt mit der Prüfung und Umsetzung neuer technischer Möglichkeiten zur Verbesserung der Sicherheit gegenüber Fälschungen fort.
- Roche rüstet ihre Betriebe mit speziellen Verpackungs- und Druckverfahren aus, welche die Fälschung ihrer Produkte erschweren und dadurch Fälschungen leichter erkennbar machen.
- Roche prüft ausserdem moderne Technologien (zum Beispiel eine radioaktive Markierung), um Fälschungen zu erschweren.

Roche Photolibrary für Medien; www.roche.com/de/med_iam_rpl

© Die Roche-Gruppe