

Tamiflu®

(fosfato de oseltamivir)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

30 mg, 45 mg e 75 mg

Antivirótico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Tamiflu®

Nome genérico: fosfato de oseltamivir

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 30 mg, 45 mg ou 75 mg em caixa com 10 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cápsulas de 30 mg

Princípio ativo: cada cápsula contém 39,40 mg de fosfato de oseltamivir, equivalente a 30 mg de oseltamivir.

Cápsulas de 45 mg

Princípio ativo: cada cápsula contém 59,10 mg de fosfato de oseltamivir, equivalente a 45 mg de oseltamivir.

Cápsulas de 75 mg

Princípio ativo: cada cápsula contém 98,5 mg de fosfato de oseltamivir, equivalente a 75 mg de oseltamivir.

Excipientes: amido pré-gelatinizado, povidona, croscarmellose sódica, estearil fumarato de sódio e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tamiflu® é indicado para tratamento e profilaxia de gripe em adultos e crianças com idade superior a 1 ano.

Tamiflu® não substitui a vacina contra a gripe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de **Tamiflu®** foi demonstrada em estudos de infecção experimental em humanos e em estudos clínicos fase III, com gripe adquirida naturalmente.

Em estudos com gripe adquirida natural e experimentalmente, o tratamento com **Tamiflu®** não prejudica a resposta humoral normal. Não é esperado que o tratamento com **Tamiflu®** afete a resposta dos anticorpos à vacina de vírus inativado^{5,12}.

Estudos com gripe adquirida naturalmente

Tratamento da gripe em adultos

Em estudos clínicos fase III, realizados na estação da gripe, em 1997 – 1998, no hemisfério Norte, os pacientes foram tratados com **Tamiflu®** até 40 horas após o aparecimento dos sintomas. Nesses estudos, 97% dos pacientes estavam infectados pelo vírus *influenza* A, e 3% pelo vírus *influenza* B. O tratamento com **Tamiflu®** reduziu significativamente a duração dos sinais e dos sintomas clinicamente significativos da gripe em 32 horas. A gravidade da doença em pacientes com gripe confirmada laboratorialmente, recebendo **Tamiflu®**, também foi reduzida em 38%, quando comparada ao placebo. Além disso, **Tamiflu®** reduziu a incidência de complicações tratadas com antibioticoterapia, associadas à gripe em adultos jovens saudáveis sem nenhuma outra doença, em, aproximadamente, 50%. Essas complicações incluem bronquite, pneumonia, sinusite e otite média. Nesses estudos clínicos fase III, ficou constatada a eficácia também em relação aos objetivos secundários dos estudos, relacionados à atividade antiviral, tanto na redução da duração da disseminação do vírus, quanto na redução da área sob a curva dos títulos virais.³

Os dados de estudo de tratamento em população idosa demonstraram que **Tamiflu**[®] 75 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias, foi associado à redução na média de duração da doença, a qual foi clinicamente relevante e similar àquela observada nos estudos de tratamento de adultos mais jovens. Em estudo separado, pacientes com idade superior a 13 anos, com gripe e doença cardíaca crônica e/ou doença respiratória coexistente receberam o mesmo regime de **Tamiflu**[®] ou placebo. Não foram observadas diferenças na média do tempo para alívio de todos os sintomas entre os pacientes que receberam **Tamiflu**[®] ou placebo, porém, a duração da doença febril foi reduzida em, aproximadamente, um dia ao receber **Tamiflu**[®]. A proporção de pacientes que estavam disseminando o vírus nos dias 2 e 4 também foi significativamente reduzida pelo tratamento com o fármaco ativo. Não foi observada diferença no perfil de segurança de **Tamiflu**[®] nas populações de alto risco, quando comparado à população de adultos em geral.^{6,7}

Tratamento da gripe em crianças^{8,19}

Um estudo de tratamento, duplo-cego, placebo-controlado, foi conduzido em crianças entre 1 e 12 anos de idade (idade média 5,3 anos) que apresentavam febre (> 37,8°C) acompanhada de, pelo menos, um sintoma respiratório (tosse ou coriza) em um período em que o vírus *influenza* estava sabidamente circulando pela comunidade. Nesse estudo, 67% dos pacientes com gripe foram infectados pelo *influenza* A, e 33% pelo *influenza* B. O tratamento com **Tamiflu**[®] iniciado dentro das primeiras 48 horas de sintomas reduziu significativamente a duração da doença em 35,8 horas, comparada ao placebo. A duração da doença foi definida como tempo até o alívio da tosse, da congestão nasal, do desaparecimento da febre e do retorno às atividades normais. A proporção de pacientes que desenvolveram otite média aguda foi reduzida em 40% nas crianças que receberam **Tamiflu**[®] versus placebo. Crianças que receberam **Tamiflu**[®] retornaram às atividades normais quase 2 dias antes daquelas que receberam placebo.

Um segundo estudo foi conduzido em 334 crianças asmáticas com idade entre 6 e 12 anos, das quais 53,6% foram positivas para *influenza*. No grupo tratado com oseltamivir, a duração média da doença não foi significativamente reduzida. A partir do 6º dia de tratamento (último dia de tratamento), FEV1 (volume expiratório forçado em 1 minuto) aumentou para 10,8% no grupo tratado com oseltamivir, comparado a 4,7% do placebo (p = 0,0148) nessa população.

Profilaxia da gripe em adultos e adolescentes^{9,10,11}

A eficácia de **Tamiflu**[®] na prevenção da gripe causada pelos vírus *influenza* A e B, de ocorrência natural, foi comprovada separadamente, em três estudos fase III.

Em um estudo fase III, envolvendo adultos e adolescentes comunicantes de um caso de gripe no mesmo domicílio, **Tamiflu**[®], iniciado dentro de até 2 dias após o aparecimento dos sintomas no caso índice e mantido durante 7 dias, reduziu significativamente a incidência de gripe em 92% nos comunicantes.

Em estudo duplo-cego controlado com placebo realizado em adultos saudáveis não vacinados e sem nenhuma outra doença, com idades entre 18 e 65 anos, **Tamiflu**[®] reduziu significativamente a incidência de gripe em 76% durante um surto na comunidade. Os indivíduos desse estudo receberam **Tamiflu**[®] pelo período de 42 dias.

Em estudo duplo-cego controlado com placebo e que incluiu idosos residentes em centros geriátricos, dos quais 80% haviam recebido vacina naquele inverno, **Tamiflu**[®] reduziu significativamente a incidência de gripe em 92%. No mesmo estudo, **Tamiflu**[®] também reduziu significativamente a incidência de bronquite, pneumonia e sinusite associada à gripe em 86%. Os indivíduos desse estudo receberam **Tamiflu**[®] pelo período de 42 dias.

Nesses três estudos clínicos, aproximadamente 1% dos indivíduos que receberam **Tamiflu**[®] para profilaxia desenvolveu gripe durante o período de medicação.

Nesses estudos clínicos fase III, **Tamiflu**[®] também reduziu significativamente a incidência da disseminação do vírus, evitando, assim, sua transmissão entre os familiares.

Profilaxia da gripe em crianças¹³

A eficácia de **Tamiflu**[®] em prevenir gripe adquirida naturalmente foi demonstrada em estudo de profilaxia pós-exposição em comunicantes domiciliares que incluíam crianças de 1 a 12 anos de idade como caso índice ou comunicante familiar. O parâmetro primário de eficácia nesse estudo foi a incidência de gripe sintomática com confirmação laboratorial. Nesse estudo, **Tamiflu**[®] suspensão oral, de 30 mg a 75 mg, uma vez ao dia, por 10 dias, entre crianças que inicialmente ainda não transmitiam o vírus, reduziu a incidência de gripe sintomática, com confirmação laboratorial de 21% (15/70), no grupo que não recebeu profilaxia, para 4% (2/47), no grupo que recebeu profilaxia.

Profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

Estudo duplo-cego controlado com placebo foi conduzido para profilaxia sazonal da gripe em 475 indivíduos imunocomprometidos (388 indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos, 87 a transplante de células estaminais hematopoiéticas e nenhum indivíduo com outros estados imunodepressivos), incluindo 18 crianças de 1-12 anos de idade. Confirmação laboratorial e clínica de gripe foram definidas através de RT-PCR e através de temperatura oral $>37,2^{\circ}\text{C}$, tosse e/ou coriza, todos registrados dentro de 24 horas, foram avaliados.

Dentre os indivíduos que ainda não estavam eliminando o vírus no momento inicial da coleta do exame, a incidência de *influenza* confirmada clínica e laboratorialmente foi de 2,9 % (7/238) no grupo placebo e 2,1 % (5/237) no grupo oseltamivir (95 % CI -2,3 % – 4,1 %; $p = 0,772$), não foram detectadas diferenças relevantes entre o grupo placebo e oseltamivir.

Resistência viral¹

Redução de sensibilidade da neuraminidase viral

Estudos clínicos: o risco de aparecimento de vírus *influenza* com suscetibilidade reduzida ou resistência ao oseltamivir foi avaliado em estudos clínicos (estudos clínicos com o suporte da Roche). Todos os pacientes que foram identificados como portadores do vírus resistente ao oseltamivir o fizeram de forma transitória, eliminaram o vírus normalmente e não apresentaram agravamento dos principais sintomas.

| População de pacientes | Pacientes com mutações resistentes (%) | |
|------------------------|--|----------------------|
| | Fenotipagem* | Geno- e Fenotipagem* |
| Adultos e adolescentes | 4/1245 (0,32%) | 5/1.245 (0,4%) |
| Crianças (1-12 anos) | 19/464 (4,1%) | 25/464 (5,4%) |

* Genotipagem completa não foi conduzida em todos os estudos.

Até o momento, não há evidência de aparecimento de resistência ao fármaco associada ao uso de **Tamiflu®** em estudos conduzidos pós-exposição (7 dias), pós-exposição de contatos domiciliares (10 dias) e sazonal (42 dias) na prevenção da gripe em pacientes imunocompetentes. Não foi observada resistência viral durante estudo de profilaxia de 12 semanas em pacientes imunocomprometidos.

Dados clínicos e de vigilância: mutações naturais associadas à redução da suscetibilidade ao oseltamivir *in vitro* foram detectadas para os vírus *influenza* A e B isolados de pacientes não expostos ao oseltamivir. Por exemplo, em 2008 foi detectada resistência ao oseltamivir associada a substituição do H275Y em $> 99\%$ do vírus H1N1 circulantes em 2008 isolados na Europa, enquanto em 2009 o vírus H1N1 (gripe suína) foi quase que uniformemente suscetível ao oseltamivir. Cepas resistentes também foram isoladas tanto de pacientes imunocompetentes quanto de comprometidos tratados com oseltamivir. A suscetibilidade ao oseltamivir e a prevalência de tais vírus demonstraram variar com a sazonalidade e geograficamente. Resistência ao oseltamivir também foi relatada em pacientes infectados pelo vírus H1N1 pandêmico tanto àqueles submetidos a regimes posológicos para tratamento quanto para profilaxia.

A taxa de ocorrência de resistência pode ser maior em grupos etários mais jovens e pacientes imunocomprometidos. Vírus resistentes ao oseltamivir isolados de pacientes tratados com oseltamivir e cepas laboratoriais de vírus *influenza* resistentes ao oseltamivir demonstraram conter mutações nas neuraminidases N1 e N2. Mutações relacionadas à resistência tendem a ser subtipo específicas.

Prescritores devem considerar a disponibilidade de informação sobre o padrão de suscetibilidade do vírus *influenza* para cada estação e decidir quanto à utilização ou não de oseltamivir (para informações atualizadas consulte o site da OMS e/ou das autoridades sanitárias locais).

Referências bibliográficas

1. Roberts NA Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and children for Tamiflu® (oseltamivir phosphate) (update to final report 1009234). Research report 1012320, September 2003; Update of Research Report 1018181 / Resistance Summary (Update to Research report 1015254), May 2005; Resistance Summary Update November 2006.

2. Carr J, Roberts N Final Report. Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and the treatment of children for Tamiflu[®] (oseltamivir phosphate). Research Report 1009234, October 7, 2002.
3. Wade-Evans V, Jackson H, Kinnersley N, et al. Integrated summary of efficacy the neuraminidase inhibitor Ro 64-0796 (GS4104) in the treatment of Influenza. Research Report W-144131, March 22, 1999.
4. Wade-Evans V, et al. Integrated Summary of Safety Information for Tamiflu[®] (TM) (oseltamivir phosphate) in prophylaxis of Influenza. Research Report W-144183, March 21, 2000.
5. Rutherford R, et al. Integrated Summary of Safety for Tamiflu[®] (TM) (oseltamivir phosphate) in treatment of Influenza in children. Research Report W-144186, May 22, 2000.
6. McCarvil M A double-blind, stratified, randomized, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza in chronically ill adults. Report W-144181, May 2000.
7. Wade-Evans V. Final Clinical Study Report. Protocols WV 15819, WV 15876 and WV 15978. A double-blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza infection in elderly patients. Research Report W-144211, November 29, 2000.
8. Rutherford R, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15758. A double-blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS 4104) in the treatment of children with Influenza. Research Report W-144189, March 8, 2000.
9. Grosse M, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15799. A DB, PC study of Ro 64-0796 used for the prevention of clinical Influenza post exposure in families. Research Report W-144170, January 19, 2000.
10. Wade-Evans V, et al. Final Clinical Study Report - Protocols WV15673D (GS-97-804) and WV15697D (GS-97-805). Double-blind, randomized placebo-controlled studies of GS4104 (Ro 64-0796) for prophylaxis against human Influenza virus. Research Report W-144104, February 4, 1999.
11. Wade-Evans V, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15825. A double-blind, randomized, placebo controlled study of Ro 64-0796 (GS4104) used in elderly subjects for the prevention of clinical Influenza during the Influenza season. Research Report W-144161, January 19, 2000.
12. Small I Written summary of the clinical documentation for Tamiflu[®] (oseltamivir phosphate) in the treatment and prophylaxis of Influenza. Research Report 1003218, January 12, 2001.
13. Hayden F.G., et al Management of Influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis The Journal of Infectious Diseases 2004; 189(3):440-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do carboxilato de oseltamivir, inibidor potente e seletivo das enzimas neuraminidase do vírus da gripe, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion. A atividade da enzima viral neuraminidase é importante principalmente para a liberação de partículas virais recém formadas nas células infectadas e para a posterior disseminação do vírus infeccioso no organismo.. Sugere-se também que a neuraminidase pode desempenhar um papel importante na entrada do vírus nas células não infectadas.

O carboxilato de oseltamivir inibe a neuraminidase dos dois tipos de vírus da gripe: *influenza* A e B. As concentrações do carboxilato de oseltamivir necessárias para inibir a atividade enzimática em 50%, encontram-se na faixa nanomolar inferior. O carboxilato de oseltamivir também inibe a infecção e a replicação *in vitro* do vírus da gripe e inibe a replicação e a patogenicidade *in vivo* do mesmo.

O carboxilato de oseltamivir reduz a proliferação dos dois vírus (*influenza* A e B) pela inibição da liberação de vírus infecciosos das células infectadas.

Farmacocinética

Estudos em gripe adquirida natural e experimentalmente, o tratamento com **Tamiflu[®]** não prejudicou a resposta humoral normal. Não é esperado que o tratamento com **Tamiflu[®]** afete a resposta dos anticorpos à vacina de vírus inativado.

Assim, conclusões a partir da investigação da farmacocinética clínica do oseltamivir em crianças, incluem que não existem diferenças aparentes entre adultos e crianças na conversão de oseltamivir em seu metabólito ativo por meio de esterases hepáticas.

Absorção

O oseltamivir é absorvido rapidamente no trato gastrointestinal após administração oral de fosfato de oseltamivir, sendo convertido extensivamente pelas esterases intestinais e/ou hepáticas para o metabólito ativo. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo são mensuráveis após 30 minutos, atingindo níveis máximos em 2 ou 3 horas após sua administração, excedendo substancialmente (> 20 vezes) aqueles do pró-fármaco. Pelo menos 75% de uma dose oral atingem a circulação sistêmica como metabólito ativo. A exposição ao pró-fármaco é menor que 5% em relação ao metabólito ativo. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo são proporcionais à dose e não são afetadas pela coadministração com alimentos.

Distribuição

O volume médio de distribuição do metabólito ativo em humanos é de, aproximadamente, 23 litros.

A porção ativa atinge todos os sítios chave da infecção por gripe, como demonstrado pelos estudos em furões, ratos e coelhos. Nesses estudos, as concentrações antivirais de metabólitos ativos foram encontradas no pulmão, no lavado bronquioalveolar, na mucosa nasal, na orelha média e na traqueia após administração oral de doses de fosfato de oseltamivir.

A ligação do metabólito ativo às proteínas plasmáticas é desprezível (aproximadamente 3%). A ligação do pró-fármaco às proteínas plasmáticas é de 42%. Esses níveis são insuficientes para causar interações medicamentosas significativas.

Metabolismo

O fosfato de oseltamivir é extensivamente convertido para o metabólito ativo pelas esterases localizadas predominantemente no fígado. Nem o oseltamivir nem o metabólito ativo são substratos ou inibidores das principais isoformas do citocromo P450.

Eliminação

O oseltamivir absorvido é eliminado principalmente (> 90%) pela conversão para o metabólito ativo. O metabólito ativo não é metabolizado posteriormente, sendo eliminado na urina. As concentrações plasmáticas de pico do metabólito ativo diminuem com a meia-vida de 6 a 10 horas na maioria dos pacientes. O fármaco ativo é eliminado completamente (> 99%) por excreção renal. A depuração renal (18,8 L/h) excede a taxa de filtração glomerular (7,5 L/h), indicando que, além da filtração glomerular, ocorre secreção tubular. Menos de 20% da dose oral radiomarcada é eliminada nas fezes.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com insuficiência renal

A administração de 100 mg de **Tamiflu**[®], duas vezes ao dia durante cinco dias, para pacientes com vários graus de insuficiência renal, mostrou que a exposição ao metabólito ativo é inversamente proporcional ao declínio da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Baseado em estudos *in vitro* e em animais, aumentos significativos da exposição ao oseltamivir ou ao seu metabólito ativo não são esperados, o que foi confirmado nos estudos clínicos envolvendo pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A segurança e farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudadas.

Idosos

A exposição ao metabólito ativo em estado de equilíbrio foi 25%-35% maior em idosos (faixa etária entre 65-78 anos) em comparação a adultos jovens aos quais foram administradas doses comparáveis de **Tamiflu**[®]. A meia-vida observada em idosos foi similar àquela observada em adultos jovens.

Gestantes

A análise farmacocinética de uma amostragem populacional indica que o regime posológico de **Tamiflu**[®] (vide item “5. Advertências e Precauções”) resulta em menor exposição (30% em média em todos os trimestres) ao metabólito ativo em mulheres grávidas, quando comparado com mulheres que não estejam grávidas; contudo, a menor exposição predita mantém-se acima das concentrações inibitórias (valores IC95) e no nível terapêutico para uma variedade de cepas de vírus da gripe. Além disso, há evidências de estudos observacionais mostrando

o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Deste modo, os ajustes de dose não são recomendados para mulheres grávidas em tratamento ou profilaxia da gripe.

Crianças

A farmacologia do oseltamivir foi extensivamente estudada em crianças e adultos. Não existem diferenças entre a farmacologia do oseltamivir em crianças e adultos que não possam ser explicadas pelas alterações já conhecidas relacionadas à idade na função renal dessas populações. O *clearance* renal é inversamente proporcional à idade e é mais elevado em crianças pequenas, em comparação a adolescentes e adultos. Não existem diferenças entre adultos e crianças ≥ 1 ano de idade na absorção do oseltamivir a partir do trato gastrointestinal ou na desesterificação do pró-fármaco para o metabólito ativo.

A segurança e a eficácia de **Tamiflu**[®] em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas.

A farmacocinética de **Tamiflu**[®] foi avaliada em estudo de dose única, em crianças de 1 a 16 anos de idade. A farmacocinética de múltiplas doses foi estudada em um pequeno número de crianças, de 3 a 12 anos de idade, envolvidas em estudo clínico. As crianças com menos idade eliminaram ambos, o pró-fármaco e o metabólito ativo, mais rapidamente que os adultos, resultando em menor exposição para a administração de uma dose determinada em mg. A farmacocinética do oseltamivir em crianças acima de 12 anos de idade foi similar àquela observada em adultos.

Segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, doses múltiplas e genotoxicidade revelaram que não há perigo para humanos.

Outros

Um potencial para a sensibilização da pele ao oseltamivir foi observado em teste de maximização em cobaias. Aproximadamente 50% dos animais tratados com o ingrediente ativo apresentaram eritema após indução. Foi detectada irritação reversível nos olhos dos coelhos.

Apesar das doses orais únicas muito altas do fosfato do oseltamivir não terem resultado em nenhum efeito em ratos adultos, tais doses conduziram à toxicidade em filhotes de ratos com sete dias de vida, incluindo morte. Esses efeitos foram considerados em doses de 657 mg/kg e maiores. Em 500 mg/kg, nenhum efeito adverso foi considerado, incluindo os sob tratamento crônico (500 mg/kg/dia, 7 a 21 dias administrados após o parto).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao fosfato de oseltamivir ou a qualquer componente do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos neuropsiquiátricos semelhantes a convulsões e delírios têm sido relatados durante a administração de **Tamiflu**[®] em pacientes com gripe, predominantemente em crianças e adolescentes. Em raros casos, esses eventos resultaram em dano acidental. A contribuição de **Tamiflu**[®] para esses eventos é desconhecida. Esses eventos também têm sido relatados em pacientes com gripe que não estavam tomando **Tamiflu**[®]. Três grandes estudos epidemiológicos independentes confirmaram que pacientes infectados com gripe recebendo **Tamiflu**[®] não apresentam maior risco de desenvolvimento de eventos neuropsiquiátricos em comparação com indivíduos infectados que não receberam tratamento antiviral (vide item Reações adversas Pós-comercialização).

Os pacientes, especialmente crianças e adolescentes, devem ser rigorosamente monitorados para sinais de comportamento anormal.

Não há evidência da eficácia de **Tamiflu**[®] em nenhum tipo de doença causada por outros agentes que não os vírus causadores da gripe, *influenza* A e B.

Interações medicamentosas clinicamente importantes que envolvam a competição pela secreção tubular renal são pouco prováveis, devido à margem de segurança conhecida para a maioria das substâncias, as características de eliminação do metabólito ativo (filtração glomerular e secreção tubular aniônica) e à capacidade de excreção dessas vias. No entanto, deve se ter cautela ao prescrever oseltamivir a indivíduos que estejam tomando agentes co-excretados com uma margem terapêutica estreita (por exemplo: clorpropamida, metotrexato e fenilbutazona).

Efeito sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

Tamiflu® não tem influência sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento não há informações de que **Tamiflu®** possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Carcinogenicidade

Três estudos de carcinogenicidade potencial (estudos de dois anos em ratos e cobaias com oseltamivir, e seis meses em ratos Tg:AC transgênico foi conduzido com metabólito ativo) foram negativos.

Mutagenicidade

O oseltamivir e seu metabólito ativo demonstraram-se negativos para a bateria de testes padrão para genotoxicidade.

Distúrbios da fertilidade

Estudo da fertilidade em ratos com dose de até 1.500 mg/kg/dia, não demonstrou eventos adversos em machos e fêmeas.

Teratogenicidade

Em estudos reprodutivos em animais, realizados em ratos e coelhos, com doses superiores a 1.500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente, não foi observado efeito teratogênico. Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de fertilidade em ratos. Não foi observada evidência de efeitos sobre a fertilidade com nenhuma dose estudada de oseltamivir. Em estudos com ratos durante o período pré e pós-natal, foi observado trabalho de parto prolongado na dose de 1.500 mg/kg/dia. A margem de segurança entre a exposição humana e a maior dose 500 mg/kg/dia em ratos foi de 480 vezes para oseltamivir e 44 vezes para o seu metabólito ativo. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15%-20% da exposição da mãe.

Outros (lactação)

Em ratos durante a lactação, oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite. Não se sabe se oseltamivir ou o metabólito ativo são excretados no leite humano, mas a extrapolação dos dados em animais fornece estimativas de 0,01 mg/dia e 0,3 mg/dia para os respectivos compostos. Desta forma, **Tamiflu®** deve ser usado somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial para a criança lactente.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em estudos reprodutivos em ratos e coelhos, não foi observado efeito teratogênico. Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de fertilidade em ratos, sendo que não foi observada evidência de efeitos sobre a fertilidade com nenhuma dose estudada de oseltamivir. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15%-20% da exposição da mãe (vide “Distúrbios da fertilidade” e “Teratogenicidade”, no item “5. Advertências e Precauções”).

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o uso de oseltamivir em mulheres grávidas; contudo, há evidências pós-comercialização e de estudos observacionais que demonstram o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Os resultados da análise farmacocinética indicam uma baixa exposição ao metabólito ativo; todavia, ajustes de dose não são recomendados no tratamento ou profilaxia da gripe em mulheres grávidas (vide item “3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais”). Esses dados, em conjunto com os estudos em animais, não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal. Dessa forma, depois de considerar as informações de segurança disponíveis, a patogenicidade do vírus da gripe em circulação e da condição subjacente da paciente grávida, **Tamiflu®** poderá ser usado em mulheres grávidas, e deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Lactantes

Em ratas lactantes, o oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite. Há pouca informação disponível sobre a amamentação de crianças por mães em uso de oseltamivir e a excreção de oseltamivir no leite materno. Dados limitados demonstraram que oseltamivir e o metabólito ativo foram detectados no leite materno; contudo, os níveis eram baixos, o que resultaria em doses sub-terapêuticas para o lactente. Considerando as informações de segurança disponíveis, a patogenicidade do vírus da gripe em circulação e a condição subjacente da lactante, o uso de **Tamiflu**[®] pode ser considerado nessas pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As informações derivadas da farmacologia e dos estudos de farmacocinética do fosfato de oseltamivir sugerem que as interações medicamentosas clinicamente significativas são improváveis.

O fosfato de oseltamivir é convertido rapidamente para o composto ativo por esterases localizadas predominantemente no fígado. Interações medicamentosas que envolvem competição por esterases não foram relatadas extensivamente na literatura. A baixa ligação às proteínas do oseltamivir e do metabólito ativo não sugere probabilidade de interações por deslocamento do fármaco.

Estudos *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o seu metabólito ativo são substratos para as oxidasas de função mista P450 ou para glucoroniltransferases. Não há base de mecanismo para a interação com contraceptivos orais.

A cimetidina, inibidor não específico das isoformas do citocromo P450 e competidor para secreção tubular renal de fármacos básicos ou catiônicos, não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas de oseltamivir ou de seus metabólitos ativos.

As interações clinicamente importantes do fármaco, envolvendo competição para a secreção tubular renal, são improváveis devido à margem de segurança já conhecida para a maioria desses fármacos às características de eliminação do metabólito ativo (filtração glomerular e secreção tubular aniônica) e à capacidade de excreção dessas vias. A coadministração de probenecida resulta no aumento de, aproximadamente, duas vezes na exposição ao metabólito ativo, devido à diminuição na secreção tubular ativa no rim. Portanto, não é necessário ajuste de dose quando coadministrado com probenecida.

A coadministração com amoxicilina não altera as concentrações plasmáticas dos dois compostos, indicando que a competição pela via de secreção aniônica é fraca.

A coadministração com paracetamol não altera as concentrações plasmáticas de oseltamivir, de seu metabólito ativo ou do paracetamol.

Nenhuma interação farmacocinética entre oseltamivir ou seu principal metabólito tem sido observada quando coadministrado com paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio), varfarina, rimantadina ou amantadina.

Em estudos clínicos fase III de profilaxia e de tratamento, **Tamiflu**[®] foi coadministrado com medicamentos usados comumente, como inibidores da ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporina, azitromicina, eritromicina e doxiciclina), bloqueadores do receptor H2 (ranitidina, cimetidina), betabloqueadores (propranolol), xantinas (teofilina), simpatomiméticos (pseudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inalatórios e agentes analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e paracetamol). Não foi observada mudança da frequência ou do perfil de eventos adversos como resultado da coadministração de **Tamiflu**[®] com esses compostos.

Estudos clínicos incluíram várias crianças recebendo medicações para asma e um número maior de crianças tratadas concomitantemente com ampla gama de antibióticos. A segurança do oseltamivir foi comparada entre crianças recebendo agentes com potencial teórico para interação farmacológica e crianças que não estavam recebendo essas medicações. Não foram encontradas diferenças em perfil de efeitos colaterais ou avaliações laboratoriais. Portanto, parece que os medicamentos mais comumente prescritos para crianças e adolescentes, quando administrados em conjunto com oseltamivir, não aumentam o nível de risco para o paciente.

Alterações em exames laboratoriais

Elevação das enzimas hepáticas foi relatada em pacientes com síndrome gripal recebendo oseltamivir (vide item Reações Adversas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tamiflu[®] cápsulas deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Prazo de validade

Tamiflu[®] cápsulas possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tamiflu® cápsulas

Tamiflu® cápsulas de 30 mg cor amarelo-claro opaco.

Tamiflu® cápsulas de 45 mg cor cinza opaco.

Tamiflu® cápsulas de 75 mg compostas por um corpo cinza opaco e uma tampa amarelo-clara opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tamiflu® cápsulas deve ser administrado por via oral e pode ser administrado com ou sem alimento. Porém, a administração com alimento pode aumentar a tolerabilidade em alguns pacientes.

O tratamento deve ser iniciado nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas.

Posologia

Dosagem padrão

Tratamento da gripe

O tratamento deve ser iniciado dentro do primeiro ou segundo dia do aparecimento dos sintomas de gripe.

Adultos e adolescentes

A dose oral recomendada de **Tamiflu®** a adultos e adolescentes, com 13 anos de idade ou mais é de 75 mg, duas vezes ao dia, por cinco dias.

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose recomendada de **Tamiflu®** a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

| PESO CORPORAL | TRATAMENTO POR CINCO DIAS |
|---------------|---------------------------|
| ≤ 15 kg | 30 mg, duas vezes ao dia |
| > 15 a 23 kg | 45 mg, duas vezes ao dia |
| > 23 a 40 kg | 60 mg, duas vezes ao dia |
| > 40 kg | 75 mg*, duas vezes ao dia |

*Crianças com peso superior a 40 kg devem receber dose adulto; se conseguem ingerir cápsulas podem receber tratamento com cápsulas de 75 mg, duas vezes ao dia, ou uma cápsula de 30 mg e uma de 45 mg, concomitantemente, duas vezes ao dia, por cinco dias.

Profilaxia da gripe

Adultos e adolescentes

A dose oral recomendada de **Tamiflu®** para a profilaxia da gripe após contato próximo com um indivíduo infectado, é de 75 mg, uma vez ao dia, durante 10 dias. A terapia deve ser iniciada dentro de até dois dias após a exposição. A dose recomendada para profilaxia em caso de surto comunitário de gripe é de 75 mg, uma vez ao dia. A segurança e a eficácia foram demonstradas por até seis semanas de uso contínuo. A proteção é mantida enquanto se continua a administração da medicação.

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose profilática recomendada de **Tamiflu®** a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

| PESO CORPORAL | PROFILAXIA POR DEZ DIAS* |
|---------------|--------------------------|
| ≤ 15 kg | 30 mg, uma vez ao dia |
| > 15 a 23 kg | 45 mg, uma vez ao dia |

| | |
|--------------|-------------------------|
| > 23 a 40 kg | 60 mg, uma vez ao dia |
| > 40 kg | 75 mg**, uma vez ao dia |

* Ou por tempo prolongado de acordo com orientação médica.

** Crianças com peso superior a 40 kg devem receber dose de adulto, se conseguem ingerir cápsulas, podem receber tratamento profilático com cápsulas de 75 mg, uma vez ao dia, ou uma cápsula de 30 mg e uma de 45 mg, concomitantemente, uma vez ao dia, por 10 dias.

Seguir as instruções abaixo a fim de garantir a correta dosagem, utilizando cápsulas de 30, 45 ou 75 mg:

Adultos, adolescentes ou crianças que não conseguem ingerir cápsulas podem receber doses apropriadas de **Tamiflu®** abrindo as cápsulas e transferindo todo o conteúdo para uma pequena quantidade (no máximo 1 colher de chá) de alimentos adocicados, tais como calda de chocolate, mel (apenas para crianças com 2 anos de idade ou mais velhas), açúcar mascavo ou refinado dissolvido em água, cobertura de sobremesa, leite condensado, calda de frutas ou iogurte, para mascarar o sabor amargo (veja as instruções de preparo abaixo).

1. Determine o número de cápsulas necessárias para o preparo da mistura.

| PESO CORPORAL* | QUANTIDADE DE CÁPSULAS NECESSÁRIAS PARA OBTER A DOSE RECOMENDADA PARA O TRATAMENTO | QUANTIDADE DE CÁPSULAS NECESSÁRIAS PARA OBTER A DOSE RECOMENDADA PARA PROFILAXIA |
|----------------|--|--|
| ≤ 15 Kg | 1 cápsula de 30 mg, duas vezes ao dia | 1 cápsula de 30 mg, uma vez ao dia |
| > 15 a 23 Kg | 1 cápsula de 45 mg, duas vezes ao dia | 1 cápsula de 45 mg, uma vez ao dia |
| > 23 a 40 Kg | 2 cápsulas de 30 mg, duas vezes ao dia | 2 cápsulas de 30 mg, uma vez ao dia |
| > 40 Kg | 1 cápsula de 75 mg, duas vezes ao dia | 1 cápsula de 75 mg, uma vez ao dia |

2. Verifique se você está usando a dose correta de acordo com a tabela acima. Pegue a cápsula sobre um recipiente e cuidadosamente abra a cápsula e verta todo o conteúdo no recipiente.
3. Adicione uma pequena quantidade de alimento adocicado apropriado (máximo 1 colher de chá), à mistura, a fim de mascarar o gosto amargo, e misture bem.
4. Agite essa mistura e administre todo o conteúdo para o paciente. Essa mistura deve ser administrada imediatamente após o preparo.

Repita esse procedimento para cada dose que será administrada.

Instruções especiais de dosagem

Pacientes com insuficiência renal

Tratamento da gripe: não são necessários ajustes de dose para pacientes com *clearance* de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com *clearance* de creatinina de >30-60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de **Tamiflu®** duas vezes ao dia durante 5 dias. Para pacientes com *clearance* de creatinina entre 10 e 30 mL/min, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de **Tamiflu®**, uma vez ao dia, durante cinco dias, ou, para crianças, doses de acordo com o peso corporal, uma vez por dia, durante cinco dias. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30 mg de **Tamiflu®** pode ser administrada antes do início da diálise se os sintomas de gripe aparecerem dentro de 48 horas entre as sessões de diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos, a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão de hemodiálise. Para diálise peritoneal a dose de 30 mg de Tamiflu administrada antes do início da diálise seguida de doses de 30 mg adicionais administrada a cada 5 dias é recomendada para tratamento. (vide item “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética situações clínicas especiais”).

A farmacocinética do oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, *clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

Profilaxia da gripe: não são necessários ajustes de doses para pacientes com *clearance* de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com *clearance* de creatinina de >30-60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de **Tamiflu®** uma vez ao dia. Para pacientes com *clearance* de creatinina entre 10 e 30 mL/min recebendo **Tamiflu®**, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de **Tamiflu®** em dias alternados, por tempo a critério médico, ou para crianças, doses de acordo com o peso corporal, em dias alternados, por tempo a critério médico. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30

mg de Tamiflu pode ser administrada antes do início da diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão alternada de hemodiálise. Para diálise peritoneal uma dose inicial de 30 de **Tamiflu**[®] administrada antes do início da diálise e seguida de doses de 30 mg adicionais administradas a cada 7 dias é recomendada para profilaxia. (vide item “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética situações clínicas especiais”).

A farmacocinética do oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, clearance de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

Os dados clínicos disponíveis em pacientes pediátricos com comprometimento renal são insuficientes para recomendar dose para este grupo.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes que tenham disfunção hepática leve a moderada e que estejam em tratamento ou profilaxia para *influenza*. A segurança e a farmacocinética em pacientes com disfunção hepática grave não foram estudadas.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, tanto para o tratamento quanto para a profilaxia da gripe.

Crianças

A segurança e a eficácia de **Tamiflu**[®] em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado para essa faixa etária.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança global do tratamento com **Tamiflu**[®] está baseado em dados a partir de 2.647 pacientes adultos/adolescentes e 858 pacientes pediátricos com gripe, e em dados de 1.945 pacientes adultos/adolescentes e 148 pacientes pediátricos recebendo **Tamiflu**[®] em profilaxia para gripe em estudos clínicos, as reações adversas relatadas com mais frequência foram náusea, vômito e dor de cabeça.

A maioria destas reações adversas foi relatada em situações únicas e ocorreram tanto no primeiro ou no segundo dia de tratamento e foram resolvidos espontaneamente dentro de 1-2 dias. Em estudos de profilaxia em adultos/adolescentes a reação adversa (RA) mais frequentemente relatada foi náusea, vômito, dor de cabeça e dor. Em crianças, a reação adversa mais comumente relatada foi vômito. Na maioria dos pacientes, estes eventos não ocasionaram descontinuação do **Tamiflu**[®].

Tratamento e profilaxia da *influenza* em adultos e adolescentes

Em estudos de tratamento e profilaxia em adultos/adolescentes, as reações adversas que ocorreram mais frequentemente ($\geq 1\%$) na dose recomendada (75 mg duas vezes ao dia por 5 dias para tratamento e 75 mg uma vez ao dia por até 6 semanas para profilaxia) e cuja incidência foi pelo menos 1% maior no grupo recebendo **Tamiflu**[®] quando comparado ao placebo, estão demonstrados na Tabela 1.

A população incluída nos estudos de tratamento de gripe foi composta tanto por adultos/adolescentes saudáveis quanto por pacientes de alto risco (pacientes com maior risco de desenvolverem complicações associadas à gripe, por exemplo, pacientes idosos e pacientes com doença cardíaca ou respiratória crônica). Em geral, o perfil de segurança em pacientes de alto risco foi quantitativamente similar ao de pacientes adultos/adolescentes saudáveis.

O perfil de segurança relatado em indivíduos que receberam a dose recomendada de **Tamiflu**[®] para profilaxia (75 mg uma vez ao dia por até 6 semanas) foi quantitativamente similar ao observado em estudos de tratamento (Tabela 1), a pesar da duração maior da dose nos estudos de profilaxia.

Tabela 1. Percentual de pacientes com reações adversas que ocorreram em $\geq 1\%$ dos adultos e adolescentes no grupo do oseltamivir em estudos investigacionais de tratamento e profilaxia da gripe com **Tamiflu[®] (diferença do placebo $\geq 1\%$).**

| Sistemas e classes de órgãos Reação adversa ao medicamento | Estudos de tratamento | Profilaxia | Categoria da frequência ^a |
|---|-----------------------|------------|--------------------------------------|
|---|-----------------------|------------|--------------------------------------|

| | Oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) N=2.647 | Placebo N=1.977 | Oseltamivir (75 mg uma vez ao dia) N=1.945 | Placebo N=1.588 | |
|--|--|--------------------|---|--------------------|-------------|
| Distúrbios gastrintestinais | | | | | |
| Nausea | 10% | 6% | 8% | 4% | muito comum |
| Vômito | 8% | 3% | 2% | 1% | comum |
| Distúrbios neurológicos e do sistema nervoso | | | | | |
| Dor de cabeça | 2% | 1% | 17% | 16% | muito comum |
| Distúrbios gerais | | | | | |
| Dor | <1% | <1% | 4% | 3% | comum |

^a A categoria da frequência é reportada apenas no grupo do oseltamivir. A convenção padrão utilizada para descrever cada uma destas categorias é a seguinte: muito comum ($\geq 1/10$) e comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Os eventos adversos relatados em $\geq 1\%$ dos adultos e adolescentes tomando oseltamivir nos estudos de tratamento (n=2.647) e em estudos de profilaxia (n=1.945), e que, entretanto ocorreram mais frequentemente em pacientes do grupo placebo ou nos quais a diferença entre os braços de oseltamivir e placebo foi $< 1\%$ foram as seguintes:

- Distúrbios gastrintestinais (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: diarreia (6% vs. 7%), dor abdominal, incluindo dor no alto ventre (2% vs. 3%);
 - Profilaxia: diarreia (3% vs. 4%), dor no alto ventre (2% vs. 2%), dispepsia (1% vs. 1%).
- Infecções e infestações (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: bronquite (3% vs. 4%), sinusite (1% vs. 1%), herpes simples (1% vs. 1%);
 - Profilaxia: nasofaringite (4% vs. 4%), infecção do trato respiratório superior (3% vs. 3%), gripe (2% vs. 3%).
- Distúrbios gerais (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: tontura, incluindo vertigem, (2% vs. 3%);
 - Profilaxia: fadiga (7% vs. 7%), pirexia (2% vs. 2%), estado gripal (1% vs. 2%), tontura (1% vs. 1%) e dor nos membros (1% vs. <1%).
- Distúrbios neurológicos e do sistema nervoso (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: insônia (1% vs. <1%);
 - Profilaxia: insônia (1% vs. <1%).
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: tosse (2% vs. 2%), congestão nasal (1% vs. 1%);
 - Profilaxia: congestão nasal (7% vs. 7%), dor de garganta (5% vs. 5%), tosse (5% vs. 6%), rinorreia (1% vs. 1%).
- Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo e ossos (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Profilaxia: dor nas costas (2% vs. 3%), artralgia (1% vs. 2%), mialgia (1% vs. 1%).
- Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Profilaxia: dismenorreia (3% vs. 3%).

Estudos de tratamento em crianças

Um total de 1.480 crianças (incluindo 698 crianças saudáveis exceto pela *influenza* entre 1 e 12 anos e crianças asmáticas entre 6 e 12 anos) participou de estudos clínicos de tratamento com oseltamivir para gripe. Um total de 858 crianças recebeu tratamento com a suspensão oral de oseltamivir.

A reação adversa que ocorreu em mais de 1% das crianças com idade entre 1-12 anos que receberam oseltamivir em estudos clínicos para tratamento da gripe adquirida naturalmente (n=858) e que tiveram incidência de pelo menos 1% maior no grupo do **Tamiflu**[®] quando comparado ao placebo (n= 622) foi vômito

(16% com oseltamivir vs. 8% com placebo). Dentre as 148 crianças, que receberam a dose recomendada de **Tamiflu**[®] uma vez ao dia em estudo de profilaxia pós-exposição com contato íntimo (n= 99) e em outro estudo pediátrico de profilaxia de 6 semanas (n= 49), vômito foi a reação adversa mais frequente (8% com oseltamivir vs. 2% no grupo sem profilaxia). **Tamiflu**[®] foi bem tolerado nestes estudos e os eventos adversos estão consistentes com aqueles anteriormente observados em estudos pediátricos de tratamento.

Os eventos adversos relatados em $\geq 1\%$ das crianças tomando oseltamivir em estudos de tratamento (n= 858) ou $\geq 5\%$ das crianças em estudos de profilaxia (n=148), no entanto ocorreram mais frequentemente em crianças no placebo/sem profilaxia ou nos quais a diferença entre os braços do oseltamivir e placebo/sem profilaxia foi $<1\%$ estão descritos a seguir:

- Distúrbios gastrointestinais (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: diarreia (9% vs. 9%), náusea (4% vs. 4%), dor abdominal, incluindo alto ventre (3% vs. 3%).
- Infecções e infestações (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: otite média (5% vs. 8%), bronquite (2% vs. 3%), pneumonia (1% vs. 3%), sinusite (1% vs. 2%).
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: asma, incluindo seu agravamento (3% vs. 4%), epistaxe (2% vs. 2%);
 - Profilaxia: tosse (12% vs. 26%), congestão nasal (11% vs. 20%).
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: dermatite, incluindo dermatite alérgica atópica (1% vs. 2%).
- Distúrbios do ouvido e labirinto (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: dor de ouvido (1% vs. $<1\%$).
- Distúrbios oftalmológicos (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: conjuntivite, incluindo olhos vermelhos, secreção ocular e dor (1% vs. $<1\%$).

Eventos adversos adicionais relatados a partir de estudos pediátricos de tratamento, que anteriormente estavam qualificados para serem apresentados na lista anteriormente mencionada, mas que, no entanto em base de dados maiores não preencheram aos critérios de inclusão destas seções estão listados a seguir:

- Distúrbios do sangue e sistema linfático (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: linfadenopatia ($<1\%$ vs. 1%).
- Distúrbios do ouvido e labirinto (**Tamiflu**[®] vs. Placebo):
 - Tratamento: distúrbios da membrana timpânica ($<1\%$ vs. 1%).

Os eventos adversos anteriormente listados podem ser classificados de acordo com a seguinte convenção:

| | |
|---|-------------|
| $> 1/10 (> 10\%)$ | muito comum |
| $>1/100 \text{ e } < 1/10 (> 1\% \text{ e } < 10\%)$ | comum |
| $> 1/1.000 \text{ e } < 1/100 (> 0,1\% \text{ e } < 1\%)$ | incomum |
| $> 1/10.000 \text{ e } < 1.000 (> 0,01\% \text{ e } < 0,1\%)$ | rara |
| $< 1/10.000 (< 0,01\%)$ | muito rara |

Tratamento e profilaxia da gripe em idosos

Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança entre os 942 indivíduos idosos que receberam **Tamiflu**[®] ou placebo, em comparação à população mais jovem (até 65 anos).

Profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

Em um estudo de profilaxia de 12 semanas em 475 indivíduos imunocomprometidos, incluindo 18 crianças de 1-12 anos de idade, o perfil de segurança em 238 indivíduos recebendo **Tamiflu**[®] foi consistente com o previamente observado em estudos clínicos de profilaxia com **Tamiflu**[®].

Outros eventos pós-comercialização

Os eventos adversos a seguir foram identificados durante o período de pós-comercialização do **Tamiflu**[®]. Como estes eventos foram reportados voluntariamente de população de tamanho desconhecido, não sendo possível estimar com segurança suas frequências e/ou estabelecer relação causal com a exposição ao **Tamiflu**[®].

Alteração de pele e de tecido subcutâneo: hipersensibilidade tais como reações alérgicas de pele incluindo dermatites, rash, eczema, urticária, eritema multiforme, alergia, reações anafiláticas ou anafilatóides, edema de face, síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica são reportados. **Alteração do sistema hepático e biliar:** hepatite e elevação de enzimas hepáticas foram reportados em pacientes com doença *influenza-like* recebendo oseltamivir.

Alteração psiquiátrica e alteração do sistema nervoso: convulsão e delírio (incluindo sintomas tais como nível alterado de consciência, confusão, comportamento anormal, ilusões, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos) foram reportados durante a administração de **Tamiflu**[®] em pacientes com *influenza*, predominantemente em crianças e adolescentes. Em raros casos, esses eventos resultaram em danos acidentais. A relação entre o uso de **Tamiflu**[®] e esses eventos é desconhecida. Tais eventos neuropsiquiátricos também têm sido relatados em pacientes com *influenza* que não fizeram uso de **Tamiflu**[®].

Alterações gastrointestinais: sangramento gastrointestinal foram observados após o uso de **Tamiflu**[®]. Em particular, quadros de colite hemorrágica regrediram ao final da doença *influenza* ou quando o tratamento com **Tamiflu**[®] foi interrompido.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Casos de superdose com **Tamiflu**[®] foram reportados em estudos clínicos e durante a sua pós-comercialização. Na maioria dos casos de superdose não foram reportados eventos adversos. Os eventos adversos reportados após uma superdose foram semelhantes em sua natureza e distribuição aos observados com doses terapêuticas de **Tamiflu**[®] (vide item Reações adversas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

MS-1.0100.0555

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz- CRF-RJ n° 6942

Tamiflu[®] cápsulas de 75 mg

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia
Ou

Fabricado para F.Hoffmann–La Roche Ltd, Basileia., Suíça
por Cenexi, Fontenay-Sous-Bois, França
Ou

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia., Suíça
por Catalent Germany Schorndorf GmbH, Schorndorf, Alemanha
Ou

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
por Roche S.p.A., Segrate, Itália

Sob licença de Gilead Sciences, Foster City, EUA

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Ou

Registrado, importado, embalado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Tamiflu® cápsulas de 30 e 45 mg

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia

Ou

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça

por Roche S.p.A., Segrate, Itália

Sob licença de Gilead Sciences, Foster City, EUA

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 13.0_Prof



Histórico de alteração para bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---|-------------------|---|-------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 06/08/2013 | 0644945/13-0 | 10458 – MEDICAMENT O NOVO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/08/2013 | 0644945/13-0 | 10463 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/08/2013 | DIZERES LEGAIS | VPS / VP | 30 mg x 10 cápsulas 45 mg x 10 cápsulas 75 mg x 10 cápsulas |
| 11/06/2014 | Não aplicável | 10451 – MEDICAMENT O NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2014 | Não aplicável | 10451 – MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2014 | 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS | VPS / VP | 30 mg x 10 cápsulas 45 mg x 10 cápsulas 75 mg x 10 cápsulas |

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde