

fosfato de oseltamivir**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.

Pó para suspensão oral em caixa com 1 frasco com 30 g de pó + 1 seringa dosadora + 1 copo-medida + 1 adaptador.

VIA ORAL**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA 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, polivinilpirrolidona, croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio e talco.**Pó para suspensão oral****Princípio ativo:** cada 1 g do pó contém 39,4 mg de fosfato de oseltamivir. Após reconstituição com 52 mL de água, resulta em uma concentração de 12 mg/mL de oseltamivir.**Excipientes:** sorbitol, citrato de diidrogênio sódico, benzoato de sódio, goma xantana, sacarina sódica, dióxido de titânio e aroma de *tutti-frutti*.**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Tamiflu®** é indicado para tratamento e profilaxia de gripe em adultos e crianças com idade superior a 1 ano.**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 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 doméstico 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 dez 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.

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.
14. Cheam, A.L. et al. In vitro generation and characterisation of an Influenza B variant with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Research* (2004) 63:177-181. (CDS Vs 4.0).
15. de Jong et al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. *New England Journal of Medicine* (2005) 353 (25): 2667-2672.
16. Roberts, N.A. Assay of phenotypic and genotypic resistance to Ro 64-0802 (oseltamivir carboxylate) in Influenza virus neuraminidase samples from clinical study. NV 16871 for Tamiflu[®] (oseltamivir phosphate). Research Report 1018554, June 2005.

17. Gubareva, L.V. Characterization of Influenza A and B viruses recovered from immunocompromised patients treated with antivirals. *International Congress Series* (2004) 1263: 126-129

18. Yen et al Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses May Differ Substantially in Fitness and Transmissibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2005) 49 (10): 4075-4084

19. Gerster, T. D Clinical Study Report: A double-blind, randomized, stratified, placebo controlled study of oseltamivir phosphate (also known as GS4104) in the treatment of Influenza in children with chronic asthma. Research Report W-144180, April 17, 2000

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 tanto para a entrada do vírus em células não infectadas quanto para a liberação de partículas virais formadas recentemente de células infectadas e para a expansão posterior do vírus infeccioso no organismo.

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 naturalmente 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 inativo.

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 em estudos clínicos envolvendo pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A segurança e a 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 e 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.

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.

Resistência viral¹

Nos estudos clínicos realizados até esta data, na profilaxia da gripe pós-exposição (sete dias), pós-exposição dentro de um mesmo grupo de comunicantes domiciliares (dez dias) e sazonal (42 dias), não houve evidência de resistência ao fármaco associada ao uso de **Tamiflu**[®].

O risco de aparecimento de resistência ao medicamento, quanto ao uso clínico para o tratamento da gripe, foi extensivamente examinado. Em todos os estudos clínicos, patrocinados pela Roche, com infecção adquirida naturalmente, independentemente da dose de tratamento, constatou-se que a incidência de pacientes com resistência viral ao oseltamivir, entre adultos e adolescentes, é 0,32% (4/1.245) somente por fenotipagem, 0,4% (5/1.245) por fenotipagem e genotipagem (não foi realizada genotipagem completa em todos os estudos) e 4,1% (19/464)² e 5,4% (25/464), respectivamente, para crianças com idade de 1 a 12 anos. Em todos esses pacientes, constatou-se que os mesmos tornaram-se portadores, apenas temporários do vírus *influenza* resistente. Esses pacientes eliminaram os vírus resistentes normalmente e não apresentaram deterioração clínica.

Diferentes mutações relacionadas à resistência na neuraminidase viral foram observadas em estudos *in vitro* da Roche ou publicadas em literatura especializada. Mutações relacionadas à resistência tendem a ser subtipo-específicas. O grau de redução da sensibilidade difere marcadamente entre as diferentes mutações, indo de 2 vezes para a mutação I222V na N1 até 30000 vezes para a R292K na N2. Mutações relacionadas à resistência na neuraminidase não foram encontradas no vírus *influenza* B *in vitro*¹⁴. Em estudos clínicos e

virológicos a partir de pacientes tratados com **Tamiflu**[®], mutações na neuraminidase N1 (incluindo o vírus H5N1), levando à resistência / baixa sensibilidade ao carboxilato de oseltamivir, são a H274Y e, em uma ocorrência, a N294S^{1,15} e a E119V; na neuraminidase N2, a R292K, e, em uma ocorrência cada, a N294S¹ e a SASG245-248del¹⁶. Na neuraminidase do vírus *influenza* B, foram reportadas uma ocorrência da mutação G402S, levando à diminuição da sensibilidade viral em quatro vezes, e uma ocorrência da D198N, diminuindo em dez vezes a sensibilidade em uma criança imunocomprometida.¹⁷

Vírus com genótipos de resistência da neuraminidase têm apresentado diferentes graus de viabilidade, quando comparados aos vírus selvagens. Estudos em ratos e furões, quanto à infectividade, patogenicidade e transmissibilidade desses vírus resistentes, indicaram que a mutação R292K na N2 prejudica de maneira importante essas habilidades do vírus^{1,18}, enquanto que E119V na N2 e D198N no *influenza* B provocaram apenas leve prejuízo em relação aos vírus selvagens. H274Y na N1 e N294S na N2, provocaram prejuízo intermediário.^{1,18}

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.

Considerando que as doses orais únicas muito altas do fosfato de oseltamivir não tiveram nenhum efeito em ratos adultos. Tais doses conduziram à toxicidade em filhotes de ratos com 7 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**[®] (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.

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 dúvida, 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.

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. Dessa 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.

Até o presente, encontram-se disponíveis dados insuficientes em mulheres grávidas recebendo o medicamento para permitir uma avaliação do potencial do fosfato de oseltamivir em causar malformações fetais ou toxicidade fetal. Portanto, **Tamiflu®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Um frasco de 30 g do pó para suspensão oral de Tamiflu® contém 25,713 g de sorbitol. Uma dose de 45 mg de oseltamivir, administrada duas vezes ao dia, fornece 2,6 g de sorbitol. Em indivíduos com intolerância hereditária à frutose, esse valor está acima do limite máximo diário recomendado de sorbitol.

Até o momento, não há informações de que fosfato de oseltamivir pode causar *doping*.

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 oxidases 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 ou com antiácidos (magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio).

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Tamiflu[®] pó para suspensão oral deve ser mantido em temperatura abaixo de 25 °C.

Prazo de validade

Tamiflu[®] 75 mg possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Tamiflu[®] 30 e 45 mg possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Tamiflu[®] suspensão oral possui prazo de validade de 24 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.

Após reconstituição, a suspensão oral de Tamiflu[®] pode ser conservada abaixo de 25 °C, por até 10 dias, e sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) por até 17 dias.

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.

Tamiflu[®] pó para suspensão oral

O pó de **Tamiflu**[®] possui aspecto granulado ou granulado aglomerado e cor branca a amarelo-claro. A suspensão reconstituída apresenta sabor *tutti-frutti*. A reconstituição deve ser feita logo após a abertura do frasco. A suspensão reconstituída possui aspecto opaco e cor branca a amarelo-claro.

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 e pó para suspensão oral devem ser administrados por via oral e podem ser administrados 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.

Suspensão oral

Antes de seu uso, o pó de **Tamiflu**[®] suspensão oral deve ser totalmente diluído em água limpa e filtrada e na quantidade indicada no copo-medida, conforme descrito anteriormente. A dose prescrita é medida por meio de seringa dosadora acoplada ao adaptador do frasco.

Modo de preparo da suspensão oral



1. Bata suavemente várias vezes no frasco fechado, para desprender o pó.
2. Meça 52 mL de água, enchendo o copo-medida até o nível indicado.
3. Adicione os 52 mL de água ao frasco, feche-o e agite-o durante 15 segundos.
4. Retire a tampa e empurre o adaptador ajustando-o à abertura do frasco.
5. Feche bem o frasco com a tampa (sobre o adaptador do frasco). Essa ação assegura a montagem apropriada do adaptador à abertura do frasco.

Administração

1. Agite bem o frasco fechado de **Tamiflu**[®] suspensão oral antes de sua utilização.
2. Segure a seringa dosadora (vide Figura 2). Empurre completamente o êmbolo na direção da ponta da seringa dosadora. Você deve utilizar sempre a seringa dosadora que é fornecida na embalagem do medicamento para medir a dose correta.

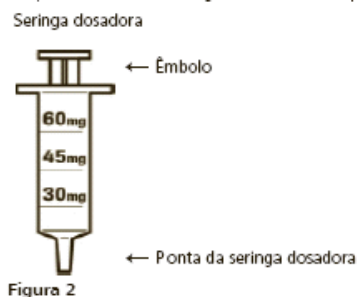


Figura 2

3. Retire a tampa do frasco da suspensão oral.
4. Insira a ponta da seringa dosadora no adaptador do frasco.
5. Vire tudo (frasco e seringa dosadora) para baixo (vide Figura 3).

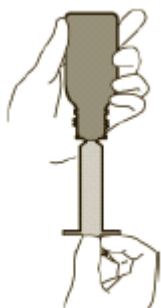


Figura 3

6. Puxe lentamente o êmbolo para fora, até a graduação correspondente à dose pretendida.
7. Vire tudo para cima.
8. Retire lentamente a seringa dosadora do frasco.
9. Empurre o êmbolo da seringa dosadora para depositar a suspensão diretamente na boca. Engula o medicamento. Pode-se beber ou comer depois de tomar o medicamento.
10. Imediatamente após a administração, separe os dois componentes da seringa dosadora e lave-os com água potável corrente.

Indisponibilidade de Tamiflu® pó para suspensão oral

Em situações em que o **Tamiflu®** pó para suspensão oral não estiver prontamente disponível, 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).

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. Adultos e adolescentes com 13 anos de idade ou mais que não conseguem ingerir a cápsula podem receber 75 mg de **Tamiflu®** suspensão oral, 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, como alternativa à dose de **Tamiflu**[®] suspensão oral.

Uma seringa dosadora marcada com níveis de dose de 30 mg, 45 mg e 60 mg é providenciada para a apresentação suspensão oral.

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, como alternativa à dose de **Tamiflu**[®] suspensão oral.

Uma seringa dosadora marcada com níveis de dose de 30 mg, 45 mg, e 60 mg é fornecida para a apresentação suspensão oral.

Instruções de preparo de **Tamiflu**[®] em caso de indisponibilidade de **Tamiflu**[®] pó para suspensão oral

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

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 à mistura (máximo 1 colher de chá), 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 30 mL/min. Para pacientes com *clearance* de creatinina entre 10 e 30 mL/min, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 75 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.

Não se encontram disponíveis recomendações de dose para pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise de rotina e à diálise peritoneal contínua e para pacientes com *clearance* de creatinina ≤ 10 mL/min.

Profilaxia da gripe: não são necessários ajustes de doses para pacientes com *clearance* de creatinina superior a 30 mL/min. 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 75 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.

Não se encontram disponíveis recomendações de dose para pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise de rotina e à diálise peritoneal contínua e para pacientes com *clearance* de creatinina ≤ 10 mL/min.

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

Estudos de tratamento em adultos

Em um total de 2.107 pacientes em estudos fase III (incluindo pacientes recebendo placebo, 75 mg de **Tamiflu**[®], duas vezes ao dia, e 150 mg de **Tamiflu**[®], duas vezes ao dia), realizados em adultos, para o tratamento da gripe, os eventos adversos relatados com mais frequência foram náusea e vômito. Esses eventos foram passageiros e geralmente ocorreram com a primeira dose. Esses eventos não levaram o paciente a abandonar o estudo do medicamento, na grande maioria dos casos. Com a dose recomendada de 75 mg, duas vezes ao dia, três pacientes deixaram o estudo por causa da náusea, e outros três descontinuaram por causa do vômito.

Em estudos fase III, de tratamento em adultos, alguns eventos adversos ocorreram com maior frequência em pacientes que receberam **Tamiflu**[®], quando comparados àqueles que receberam placebo. Os eventos adversos observados com maior frequência com a dose recomendada de 75 mg, duas vezes ao dia, tanto para

tratamento quanto para profilaxia, encontram-se na Tabela 1. Esse resumo inclui adultos jovens saudáveis e pacientes de risco (pacientes com maior risco de desenvolver complicações associadas com gripe, por exemplo, pacientes idosos e pacientes com doença cardíaca ou respiratória crônica). Aqueles eventos relatados com maior frequência e em incidência $\geq 1\%$, independentemente da causalidade, em pacientes que receberam **Tamiflu**[®] comparado com placebo, foram náusea, vômito, dor abdominal e dor de cabeça.

Tabela 1: Eventos adversos mais frequentes (estudos de gripe adquirida naturalmente)*:

Evento adverso	Tratamento*				Profilaxia			
	Placebo		Oseltamivir 75 mg, duas vezes/dia		Placebo		Oseltamivir 75 mg, uma vez/dia	
	N = 1.050		N = 1.057		N = 1.434		N = 1.480	
Náusea (sem vômito)	71	(6,8%)	113	(10,7%)	56	(3,9%)	104	(7,0%)
Vômito	32	(3,0%)	85	(8,0%)	15	(1,0%)	31	(2,1%)
Diarreia	84	(8,0%)	58	(5,5%)	38	(2,6%)	48	(3,2%)
Bronquite	52	(5,0%)	39	(3,7%)	17	(1,2%)	11	(0,7%)
Dor abdominal	21	(2,0%)	23	(2,2%)	23	(1,6%)	30	(2,0%)
Tontura	31	(3,0%)	20	(1,9%)	21	(1,5%)	24	(1,6%)
Cefaleia	16	(1,5%)	17	(1,6%)	251	(17,5%)	298	(20,1%)
Insônia	10	(1,0%)	11	(1,0%)	14	(1,0%)	18	(1,2%)
Tosse**	12	(1,1%)	10	(0,9%)	86	(6,0%)	83	(5,6%)
Vertigem**	6	(0,6%)	9	(0,9%)	3	(0,2%)	4	(0,3%)
Fadiga**	7	(0,7%)	8	(0,8%)	107	(7,5%)	117	(7,9%)

* Os eventos adversos incluem os eventos mais frequentemente relatados nos estudos de tratamento, no grupo de oseltamivir 75 mg, duas vezes ao dia.

** Esses eventos já não estão mais qualificados dentre os eventos adversos mais frequentemente relatados no grupo de tratamento, entretanto, estão incluídos na lista, pois constavam na versão anterior desta tabela, a qual era baseada em um número menor de pacientes.

Em geral, o perfil de eventos adversos na população considerada "de risco", nos estudos de tratamento, foi qualitativamente similar ao perfil de eventos adversos dos adultos jovens saudáveis.

Estudos de tratamento em crianças

Um total de 1.032 crianças de idade entre 1 e 12 anos (incluindo 698 crianças saudáveis, exceto pela *influenza*, entre 1 e 12 anos, e 334 crianças asmáticas, entre 6 e 12 anos) participou de estudos fase III de tratamento com oseltamivir para gripe. Os eventos adversos que ocorreram em mais de 1% das crianças que receberam oseltamivir estão listados na Tabela 2. O evento adverso reportado com mais frequência foi vômito. Outros eventos reportados mais frequentemente por crianças tratadas com oseltamivir incluíam dor abdominal, epistaxe, desordens do ouvido e conjuntivite. Esses eventos se resolveram com a continuação do tratamento e não levaram ao abandono do mesmo, na maioria dos casos.

Tabela 2: Eventos adversos mais frequentes ocorridos em estudos com crianças com gripe adquirida naturalmente, de 1 a 12 anos de idade. Eventos adversos ocorridos em $\geq 1\%$ das crianças envolvidas em estudo fase III de tratamento de gripe naturalmente adquirida com oseltamivir:

Evento adverso	Tratamento*		Profilaxia	
	Placebo	Oseltamivir 75 mg, duas vezes/dia	Placebo	Oseltamivir 75 mg, uma vez/dia
	N = 517		N = 158	
Vômito	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)
Diarreia	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)
Otite média	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2%)
Dor abdominal	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)

Asma (incluindo agravamento)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	–	1 (1,0%)
Náusea	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)
Epistaxe	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)
Pneumonia	17 (3,3%)	10 (1,9%)	–	–
Desordens do ouvido	6 (1,2%)	9 (1,7%)	–	–
Sinusite	13 (2,5%)	9 (1,7%)	–	–
Bronquite	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	–
Conjuntivite	2 (0,4%)	5 (1,0%)	–	–
Dermatite	10 (1,9%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	–
Linfoadenopatia	8 (1,5%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	–
Desordens da membrana timpânica	6 (1,2%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)

* Dados de estudo fase III de tratamento com **Tamiflu**[®] de gripe adquirida naturalmente.

** Estudo não controlado comparando tratamento (duas vezes ao dia, por cinco dias) com profilaxia (uma vez ao dia, por dez dias), com dose baseada em idade / peso.

Os eventos adversos listados nas Tabelas 1 e 2 podem ser classificados de acordo com a seguinte convenção:

Frequência das reações adversas:

> 1/10 (> 10%)	muito comum
>1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

Estudos de Profilaxia

Profilaxia em adultos e adolescentes

Um total de 3.434 indivíduos (adolescentes, adultos saudáveis e idosos) participou dos estudos fase III de profilaxia. Desse total, 1.480 receberam a dose recomendada de 75 mg, uma vez ao dia, durante até seis semanas. Os eventos adversos foram qualitativamente similares àqueles observados nos estudos de tratamento, apesar da maior duração da medicação (Tabela 1). Os eventos relatados com maior frequência em indivíduos recebendo **Tamiflu**[®], em comparação aos indivíduos que receberam placebo, nos estudos de profilaxia e com maior frequência que nos estudos de tratamento, foram dores, rinorreia, dispepsia e infecções do trato respiratório superior. Porém, a diferença da incidência de tais eventos entre pacientes que receberam **Tamiflu**[®] e placebo foi inferior a 1%. 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.

Profilaxia em crianças

Pacientes pediátricos com idades entre 1 e 12 anos participaram de um estudo de profilaxia pós-exposição em grupos de contato intradomiciliar, tanto em casos (N = 134) como também contatos (N = 222). Eventos gastrointestinais foram os mais frequentes, particularmente vômitos. **Tamiflu**[®] foi bem tolerado nesse estudo, sendo os eventos adversos compatíveis com aqueles previamente observados (Tabela 2).

Outros eventos pós-comercialização

Alteração de pele e de tecido subcutâneo: casos raros de reação de hipersensibilidade, tais como reações alérgicas de pele, incluindo dermatites, rash, eczema, urticária e casos muito raros de eritema multiforme; de síndrome de Steven-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica são reportados. Alergia, reações anafiláticas / anafilactoides e edema de face são raramente reportados.

Alteração do sistema hepático e biliar: relatos muito raros de hepatite e elevação de enzimas hepáticas foram reportados em pacientes com doença *Influenza-like* que receberam 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 gastrintestinais: raros casos de sangramento gastrintestinal 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

Até o momento, não existe experiência com superdosagem, entretanto, é prevista como manifestação de superdosagem aguda a ocorrência de náusea, com ou sem acompanhamento de vômito. Doses únicas de até 1.000 mg de **Tamiflu**[®] foram bem toleradas.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0100.0555

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ n° 4288

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, França

Ou

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

Sob licença de Gilead Sciences, Foster City, Califórnia, EUA

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça
Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 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, 2.020 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
Sob licença de Gilead Sciences, Foster City, Califórnia, EUA
Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Tamiflu® pó para suspensão

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia
Sob licença de Gilead Sciences, Foster City, Califórnia, EUA

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).

CDS 6.0M

