

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsula.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir equivalente a 30 mg de oseltamivir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula composta de corpo amarelo claro opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa amarelo claro opaco, com a inscrição "30 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### *Tratamento da gripe*

Em doentes com idade igual ou superior a um ano, que apresentem sintomas típicos de gripe, durante um surto de vírus da gripe. Foi demonstrada a eficácia quando o tratamento é iniciado nos dois dias seguintes à primeira manifestação dos sintomas. Esta indicação é baseada em estudos clínicos de gripe adquirida naturalmente, em que a infecção predominante foi causada por vírus influenza A (ver secção 5.1).

#### *Prevenção da gripe*

- Prevenção após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, depois de um contacto com um caso de gripe diagnosticado clinicamente, durante um surto de vírus da gripe.
- A utilização correcta de Tamiflu na prevenção da gripe deve ser determinada, caso a caso, tendo em conta as circunstâncias e as necessidades de protecção da população. Em situações excepcionais (por exemplo, no caso das estirpes do vírus em circulação não coincidirem com as que constituem a vacina, ou no caso de uma situação pandémica) deve considerar-se a prevenção sazonal nos indivíduos com idade igual ou superior a um ano.

Tamiflu não é um substituto da vacinação contra a gripe.

O uso de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ser determinado com base nas recomendações oficiais. As decisões relativas à utilização de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus influenza em circulação e o impacto da doença em diferentes áreas geográficas e populações de doentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Tamiflu cápsulas e Tamiflu suspensão são formulações bioequivalentes. Doses de 75 mg podem ser administradas sob a forma de:

- uma cápsula de 75 mg ou
- uma cápsula de 30 mg mais uma cápsula de 45 mg ou
- uma dose de 30 mg de suspensão mais uma dose de 45 mg de suspensão.

Os adultos, adolescentes ou crianças (> 40 kg) que sejam incapazes de engolir as cápsulas podem receber doses adequadas de Tamiflu suspensão.

Tamiflu não é recomendado em crianças com idade inferior a 1 ano, uma vez que os dados sobre eficácia e segurança são insuficientes (ver secção 5.3).

#### *Tratamento da gripe*

O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos 2 primeiros dias seguintes ao aparecimento dos sintomas de gripe.

No adolescente (com idade entre os 13 e os 17 anos) e no adulto: a dose oral recomendada é de 75 mg de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

Recomendam-se os seguintes regimes posológicos, ajustados ao peso:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 5 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, duas vezes por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, duas vezes por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, duas vezes por dia
> 40 kg	75 mg, duas vezes por dia

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem receber tratamento na posologia recomendada para o adulto, com cápsulas de 75 mg duas vezes por dia, durante 5 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão oral.

#### *Prevenção da gripe*

##### Prevenção após a exposição

No adolescente (com idade entre os 13 e os 17 anos) e no adulto: a dose recomendada para a prevenção da gripe, após contacto próximo com um indivíduo infectado, é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante pelo menos 10 dias. O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos dois dias seguintes à exposição a um indivíduo infectado.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

A dose de Tamiflu recomendada para a prevenção após a exposição é:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 10 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, uma vez por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, uma vez por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, uma vez por dia
> 40 kg	75 mg, uma vez por dia

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem fazer prevenção com uma cápsula de 75 mg, uma vez por dia, durante 10 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão.

##### Prevenção durante um surto de gripe na comunidade

A dose recomendada para a prevenção durante um surto de gripe é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante um período de até 6 semanas.

#### *Populações especiais*

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose, terapêutica ou profiláctica, em doentes com disfunção hepática. Não se realizaram estudos em doentes pediátricos com afecção hepática.

### *Compromisso renal*

**Tratamento da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave. Na tabela seguinte apresentam-se, em pormenor, as doses recomendadas.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para tratamento</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, duas vezes por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg, duas vezes por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

**Prevenção da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave, conforme indicado na tabela seguinte.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para prevenção</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, de dois em dois dias ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg, uma vez por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

### *Idosos*

Não é necessário o ajuste da dose a não ser que haja evidência de compromisso renal grave.

### *Crianças*

Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Oseltamivir é eficaz apenas contra doenças causadas por vírus influenza. Não há indícios da eficácia do oseltamivir em qualquer doença causada por outros agentes que não os vírus influenza.

A segurança e eficácia do oseltamivir no tratamento e na prevenção da gripe em crianças com menos de um ano de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.3).

Não há informações disponíveis, relativas à segurança e eficácia do oseltamivir, obtidas em doentes com situações clínicas suficientemente graves ou instáveis para serem considerados em risco eminente de hospitalização.

Não foram estabelecidas nem a segurança nem a eficácia do oseltamivir, no tratamento ou na prevenção da gripe em doentes imunodeprimidos.

A eficácia do oseltamivir no tratamento de doentes com doença cardíaca e/ou doença respiratória crónicas não foi estabelecida. Não foi observada diferença na incidência de complicações, nesta população, entre os grupos de tratamento e de placebo (ver secção 5.1).

**Tamiflu não é um substituto da vacina contra a gripe.** A utilização de Tamiflu não pode afectar a avaliação dos indivíduos para a vacinação anual contra a gripe. A protecção contra a gripe persiste apenas durante a administração do Tamiflu. Tamiflu deve ser utilizado no tratamento e na prevenção da gripe apenas quando dados epidemiológicos fiáveis indiquem a existência de um surto de gripe.

#### *Compromisso renal grave*

Recomenda-se o ajuste da dose, de tratamento ou prevenção, no adulto com compromisso renal grave. Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As propriedades farmacocinéticas do oseltamivir, tais como a reduzida ligação às proteínas e o metabolismo independente dos sistemas de metabolização com intervenção do CYP450 e da glucuronidase (ver secção 5.2), sugerem que é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente relevantes, por estes mecanismos.

Não é necessário o ajuste da dose quando o fármaco é co-administrado com o probenecide, em doentes com função renal normal. A co-administração de probenecide, um inibidor potente da via aniónica da secreção tubular renal, resulta num aumento da exposição ao metabolito activo do oseltamivir de aproximadamente duas vezes.

O oseltamivir não tem qualquer interacção cinética com a amoxicilina, que é eliminada pela mesma via, o que sugere uma reduzida interacção do oseltamivir com esta via de eliminação.

É improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente importantes que envolvam a competição para a secreção tubular renal, devido às margens de segurança conhecidas para a maior parte destas substâncias, às características de eliminação do metabolito activo (filtração glomerular e secreção tubular aniónica) e à capacidade de excreção destas vias. No entanto, deve tomar-se cuidado ao prescrever oseltamivir a indivíduos que estejam a tomar fármacos com estreita margem terapêutica, excretados pela mesma via (como por exemplo clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Não se observaram interações farmacocinéticas entre o oseltamivir ou os seus principais metabolitos ao co-administrar oseltamivir e paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina ou anti-ácidos (hidróxidos de magnésio e alumínio e carbonatos de cálcio).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de oseltamivir na mulher grávida. Estudos no animal não indicam que haja efeitos nocivos directos ou indirectos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (ver secção 5.3). O oseltamivir não deverá ser utilizado durante a gravidez a não ser que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o feto.

No rato fêmea lactante, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Não se sabe se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano. O oseltamivir só deverá ser utilizado durante o aleitamento se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o bebé amamentado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Tamiflu não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

O perfil de segurança global de Tamiflu é baseado nos dados de ensaios clínicos de mais de 2107 doentes adultos e 1032 doentes pediátricos em tratamento da gripe, e nos dados de mais de 2914 doentes adultos e 99 doentes pediátricos que receberam Tamiflu para a prevenção da gripe.

Nos adultos, as reacções adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente foram vómitos e náuseas, nos estudos de tratamento, e náuseas e cefaleia, nos estudos de prevenção. A maioria dessas RAMs foi notificada numa única ocasião, quer no primeiro quer no segundo dia de tratamento, e resolveu-se espontaneamente em 1-2 dias. Nas crianças, a reacção adversa medicamentosa notificada mais frequentemente foram vómitos.

As RAMs apresentadas nas tabelas abaixo pertencem às seguintes classes: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), Frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito raro ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As RAMs são incluídas na classe adequada das tabelas, de acordo com a análise agrupada de ensaios clínicos. As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

*Tratamento e prevenção da gripe em adultos e adolescentes:*

**Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$  no grupo oseltamivir) em Estudos de Investigação de Tamiflu no Tratamento e Prevenção da Gripe em Adultos e Adolescentes, ou Através de Vigilância Pós-Comercialização.**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infecções e infestações</b>				
<i>Frequente:</i>				
Bronquite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquite aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecções das vias respiratórias superiores	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>				
<i>Pouco frequente:</i>				
Alucinação <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
<i>Muito frequente:</i>				
Cefaleia	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frequente:</i>				
Insónia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Pouco frequente:</i>				
Convulsão <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>				
<i>Frequente:</i>				
Vertigens	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
<i>Frequente:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorreia	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
<i>Muito frequente:</i>				
Náuseas <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Frequente:</i>				
Vómitos <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dor abdominal	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarreia	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Pouco frequente:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Erupção cutânea <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticária <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Perturbações gerais</b> <i>Frequente:</i>				
Tonturas	2 %	3 %	2 %	2 %
Fadiga	1 %	1 %	8 %	8 %
Dor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Estes são acontecimentos identificados durante a vigilância pós-comercialização. Estes também foram notificados nos estudos clínicos agrupados, com a incidência apresentada na tabela acima.

<sup>b</sup> Indivíduos que apresentaram apenas náuseas; exclui os indivíduos que sentiram náuseas associadas a vômitos.

<sup>c</sup> A diferença entre os grupos tratados com placebo e com oseltamivir foi estatisticamente significativa.

#### Tratamento e prevenção da gripe nas crianças:

A tabela abaixo apresenta as RAMs notificadas mais frequentemente em ensaios clínicos pediátricos.

#### **Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$ no grupo oseltamivir nos estudos de tratamento e $\geq 10\%$ no grupo oseltamivir no estudo de profilaxia) em Crianças**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infecções e infestações</b> <i>Frequente:</i>				
Pneumonia	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite média	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> <i>Frequente:</i>				
Linfadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i>				
Asma (incluindo agravada)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i> Vómitos Diarreia <i>Frequente:</i> Náuseas Dor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Afecções oculares</b> <i>Frequente:</i> Conjuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i> Afecções do ouvido <sup>c</sup> Afecções da membrana do tímpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Frequente:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> O estudo de prevenção não continha um braço de placebo, ou seja, foi um estudo não controlado.

<sup>b</sup> Dose unitária = dose baseada no peso (ver secção 4.2).

<sup>c</sup> Os doentes apresentaram dor de ouvidos.

Em geral, o perfil de acontecimentos adversos em crianças com asma brônquica pré-existente foi qualitativamente semelhante ao das crianças saudáveis.

*Dados adicionais de vigilância pós-comercialização relativos a reacções adversas medicamentosas graves seleccionadas:*

*Doenças do sistema imunitário*

Frequência desconhecida: reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides.

*Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso*

Frequência desconhecida: a gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Em doentes com gripe que se encontravam a receber Tamiflu, ocorreram notificações pós-comercialização de convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática accidental ou consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em doentes pediátricos e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

*Afecções oculares*

Frequência desconhecida: perturbação visual.



### *Cardiopatias*

Frequência desconhecida: arritmia cardíaca.

### *Doenças gastrointestinais*

Frequência desconhecida: hemorragia gastrointestinal e colite hemorrágica.

### *Afecções hepatobiliares*

Frequência desconhecida: alterações do sistema hepatobiliar, incluindo hepatite e enzimas hepáticas aumentadas, em doentes com doença tipo gripe. Estes casos incluem hepatite fulminante/insuficiência hepática fatais.

### *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas*

Frequência desconhecida: reacções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e edema angioneurótico.

### Informação adicional sobre populações especiais:

Não houve diferenças clinicamente relevantes na população de segurança dos indivíduos idosos que receberam oseltamivir ou placebo, em comparação com a população de adultos com idade até 65 anos.

O perfil de acontecimentos adversos em adolescentes e doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónica foi qualitativamente semelhante ao dos jovens adultos saudáveis.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há qualquer experiência de sobredosagem, embora se preveja que as manifestações de uma sobredosagem aguda sejam náuseas acompanhadas, ou não, de vómitos e tonturas. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, os doentes devem interromper o tratamento. Não se conhece nenhum antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico. Código ATC: J05AH02

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). O metabolito activo é um inibidor selectivo das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são glicoproteínas que se encontram na superfície do virião. A actividade da neuraminidase viral é importante quer para a entrada do vírus nas células não infectadas quer para a libertação das partículas virais recentemente formadas em células infectadas e para a posterior disseminação de vírus infecciosos no organismo.

O carboxilato de oseltamivir inibe as neuraminidasas dos vírus influenza A e B, *in vitro*. O fosfato de oseltamivir inibe a infecção pelo vírus influenza e a replicação *in vitro*. O oseltamivir, administrado por via oral, inibe a replicação dos vírus influenza A e B e a sua patogenicidade *in vivo* em modelos animais da infecção pelo influenza, para exposições antivirais semelhantes às alcançadas no Homem com 75 mg, duas vezes por dia.

A actividade antivírica do oseltamivir foi apoiada por estudos de infecção experimental com vírus influenza A e B, realizados em voluntários saudáveis.

Os valores de  $CI_{50}$  da enzima neuraminidase para o oseltamivir, para vírus influenza A isolado clinicamente, variaram entre 0,1 nM a 1,3 nM. Para o vírus influenza B o valor foi de 2,6 nM. Em ensaios publicados, foram observados valores mais elevados de  $CI_{50}$ , até um valor médio de 8,5 nM, para o vírus influenza B.

### *Sensibilidade reduzida da neuraminidase viral*

Em estudos clínicos conduzidos até à data, não tem havido evidência da emergência de resistência medicamentosa associada à utilização de Tamiflu, nomeadamente em estudos após exposição (7 dias), estudos após exposição em grupos familiares (10 dias) e estudos de prevenção (42 dias) sazonal de gripe.

O risco de emergência de vírus influenza com susceptibilidade reduzida ou franca resistência ao oseltamivir foi examinado durante estudos clínicos promovidos pela Roche. Todos os doentes foram portadores de vírus resistentes ao oseltamivir transitoriamente, eliminaram o vírus normalmente e não manifestaram deterioração clínica.

População de Doentes	Doentes com Mutações de Resistência (%)	
	Fenotipagem *	Genotipagem e Fenotipagem *
Adultos e adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Crianças (1-12 anos)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

\* A genotipagem completa não foi realizada em todos os estudos.

A taxa de emergência de resistência pode ser mais elevada nos grupos de idade mais jovem e em doentes imunossuprimidos. Foram encontradas mutações nas neuraminidases N1 e N2 em vírus resistentes ao oseltamivir isolados de doentes tratados com oseltamivir e em estirpes laboratoriais de vírus influenza resistentes ao oseltamivir. As mutações de resistência têm tendência para serem específicas no subtipo viral (incluindo as encontradas nas variantes H5N1).

Foram detectadas mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza A/H1N1, associadas a reduzida susceptibilidade *in vitro* ao oseltamivir, em doentes que, com base na informação notificada, não foram expostos ao oseltamivir. A extensão da redução da susceptibilidade ao oseltamivir e a prevalência destes vírus parecem variar sazonalmente e geograficamente.

### *Tratamento da infecção por vírus influenza*

Oseltamivir é eficaz apenas contra a doença causada pelo vírus influenza. Desta forma, as análises estatísticas que são apresentadas realizaram-se unicamente com dados obtidos em doentes infectados por vírus influenza. Nos dados consolidados obtidos na população do ensaio de tratamento que incluiu doentes influenza positivos e negativos (ITT), a eficácia primária diminuiu proporcionalmente com o número de doentes influenza negativos. No conjunto da população dos estudos do tratamento, confirmou-se a presença de infecção por vírus influenza em 67 % (entre 46 % e 74 %) dos doentes recrutados. Nos doentes idosos, 64 % eram influenza-positivos e dos que apresentavam doença cardíaca e/ou respiratória crónica, 62 % eram influenza-positivos. Em todos os ensaios de fase III de tratamento, os doentes foram recrutados apenas durante um surto local de gripe.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: Os doentes eram elegíveis se se apresentassem até 36 horas após a manifestação dos sintomas, com febre  $\geq 37,8$  °C, acompanhada de pelo menos um sintoma do foro respiratório (tosse, sintomas nasais ou garganta inflamada) e pelo menos um sintoma sistémico (mialgia, arrepios/suores, mal-estar, fadiga ou cefaleias). Numa análise consolidada de todos os adultos e adolescentes influenza positivos (N = 2413) envolvidos nos ensaios de tratamento, o oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, diminuiu a duração média da infecção por vírus influenza em aproximadamente 1 dia, de 5,2 dias (IC de 95 % 4,9-5,5 dias) no grupo tratado com placebo, para 4,2 dias (IC de 95 % 4,0-4,4 dias:  $p \leq 0,0001$ ).

A proporção de doentes que desenvolveram complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratadas com antibióticos diminuiu de 12,7 % (135/1063) no grupo placebo, para 8,6 % (116/1350) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0012$ ).

Tratamento da gripe em populações de "alto risco": A duração média da doença causada pelo vírus influenza nos idosos ( $\geq 65$  anos) e nos indivíduos com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, tratados com oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, não diminuiu significativamente. A duração total de febre diminuiu 1 dia nos grupos tratados com oseltamivir. No idoso influenza

positivo, o oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite), de 19 % (52/268) no grupo placebo para 12 % (29/250) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0156$ ).

Em doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, influenza positivos, a incidência combinada de complicações do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratada com antibióticos foi de 17 % (22/133) no grupo placebo e de 14 % (16/118) na população tratada com oseltamivir ( $p=0,5976$ ).

*Tratamento da gripe na criança:* Num ensaio realizado com crianças saudáveis (65 % influenza positivas), com idade entre 1 e 12 anos (idade média de 5,3 anos), com febre ( $\geq 37,8$  °C) acompanhada de tosse ou coriza, 67 % dos doentes influenza positivos estavam infectados com influenza A e 33 % com influenza B. O tratamento com oseltamivir, iniciado nas 48 horas seguintes à manifestação dos sintomas, reduziu significativamente o tempo de duração da doença (definido como a recuperação simultânea de saúde e da actividade normal e o alívio da febre, tosse e coriza) em 1,5 dias (IC de 95 % 0,6 - 2,2 dias;  $p < 0,0001$ ), comparativamente com o placebo. O oseltamivir reduziu a incidência de otite aguda média de 26,5 % (53/200) no grupo tratado com placebo para 16 % (29/183) nas crianças tratadas com oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

Foi concluído um segundo ensaio em 334 crianças asmáticas, com idade entre os 6 e os 12 anos, das quais 53,6 % estavam influenza positivas. A duração média da doença não diminuiu significativamente no grupo tratado com oseltamivir. Por volta do dia 6 (o último dia de tratamento), FEV<sub>1</sub> tinha aumentado cerca de 10,8 % no grupo de tratamento com oseltamivir, comparativamente com 4,7 % no grupo placebo ( $p=0,0148$ ) nesta população.

*Tratamento da infecção por vírus influenza B:* Globalmente, 15 % da população influenza positiva estava infectada por influenza B, proporção que variou entre 1 e 33 % consoante o estudo. A duração média da doença em indivíduos infectados por influenza B não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento de cada estudo. Procedeu-se à reunião dos dados provenientes de 504 indivíduos infectados por influenza B em todos os estudos, a fim de serem analisados. O oseltamivir diminuiu o tempo decorrido até ao alívio de todos os sintomas em 0,7 dias (IC de 95 % 0,1 - 1,6 dias;  $p = 0,022$ ) e a duração da febre ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), tosse e coriza em um dia (IC de 95 % 0,4 - 1,7 dias;  $p < 0,001$ ), comparativamente com o placebo.

#### *Prevenção da gripe*

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe adquirida naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após a exposição em ambiente familiar e em dois estudos sazonais de prevenção. O parâmetro de eficácia primária para todos estes estudos foi a incidência de gripe confirmada por valores laboratoriais. Não se pode prever a virulência da epidemia de gripe, que varia de região para região e de época para época, pelo que o número de casos tratados necessário (NNT) para poder prevenir um caso de infecção por vírus influenza é variável.

*Prevenção após a exposição:* Num estudo realizado em indivíduos em contacto (12,6 % vacinados contra o vírus influenza) com um caso referenciado de gripe, iniciou-se o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, até 2 dias após a manifestação dos sintomas no caso referenciado, tendo este prosseguido durante sete dias. A gripe foi confirmada em 163 de 377 casos referenciados. O oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza clinicamente comprovada, ocorrida nos indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe, de 24/200 (12 %) no grupo placebo, para 2/205 (1 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 92 %, [IC 95 % 6- 16,  $p \leq 0,0001$ ]). O “número necessário para tratar” (NNT) em indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe foi de 10 (IC 95 % 9-12) e de 16 (95 % CI 15-19) entre toda a população (ITT), independentemente do estado da infecção no caso referenciado.

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe que ocorre naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após exposição, realizado em ambiente familiar, que incluiu adultos, adolescentes e crianças com idade entre os 1 e 12 anos, incluindo casos referenciados e contactos familiares. O principal parâmetro de eficácia para este estudo foi a incidência de gripe em ambiente familiar,

confirmada laboratorialmente. A profilaxia com oseltamivir durou 10 dias. Na população total, houve uma redução da incidência de gripe em ambiente familiar, confirmada laboratorialmente, de 20% (27/136) no grupo que não fez prevenção para 7% (10/135) no grupo que fez prevenção (62,7% de redução, [IC 95% 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nos casos de infecção de gripe referenciados, em ambiente familiar, houve uma redução da incidência de gripe de 26% (23/89) no grupo que não fez prevenção para 11% (9/84) no grupo que fez prevenção (redução de 58,5 %, [IC 95% 15,6-79,6; p= 0,0114]). De acordo com a análise do subgrupo de crianças com idade entre 1 e 12 anos, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente entre as crianças foi significativamente reduzida de 19% (21/111) no grupo que não fez prevenção para 7% (7/104) no grupo que fez prevenção (redução de 64,4%, [CI 95% 15,8-85,0; p = 0,0188]). Entre as crianças que, no início do estudo ainda não eliminavam o vírus, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente diminuiu de 21% (15/70) no grupo que não fez prevenção para 4% (2/47) no grupo que fez prevenção (redução de 80,1%, [95% IC 22,0-94,9; p= 0,0206]). O NNT para a população pediátrica total foi de 9 (IC 95 % 7-24) e 8 (IC 95 % 6, limite superior não estimado) na população total (ITT) e nos contactos pediátricos dos casos infectados referenciados (ITTII), respectivamente.

*Prevenção durante uma epidemia de gripe na comunidade:* Numa análise consolidada de dados obtidos a partir de outros dois estudos realizados em adultos saudáveis não vacinados, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, administrado durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de doença gripal clinicamente comprovada de 25/519 (4,8 %) no grupo tratado com placebo, para 6/520 (1,2 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 76 %, [IC 95 % 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) durante um surto de gripe. O NNT neste estudo foi de 28 (IC 95 % 24-50).

Num ensaio realizado em idosos internados em lares, dos quais 80 % dos participantes no estudo tinham sido vacinados na época do ensaio, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza, clinicamente comprovada, de 12/272 (4,4 %) no grupo placebo, para 1/276 (0,4 %) no grupo tratado com oseltamivir (diminuição de 92 %, [IC 95 % 1,5 – 6,6; p=0,0015]). O NNT neste estudo foi de 25 (IC 95 % 23-62).

Não foram conduzidos estudos específicos relativos à redução do risco de complicações.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção*

O oseltamivir é prontamente absorvido a partir do tracto gastrointestinal após administração oral de fosfato de oseltamivir (pró-fármaco), sendo extensamente convertido pelas esterases, predominantemente hepáticas, no metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). Pelo menos 75 % de uma dose oral alcança a circulação sistémica sob a forma de metabolito activo. A exposição ao pró-fármaco é inferior a 5 % relativamente ao metabolito activo. As concentrações plasmáticas do pró-fármaco e do metabolito activo são proporcionais à dose e não são afectadas pela co-administração com alimentos.

### *Distribuição*

No Homem, o valor médio do volume de distribuição do carboxilato de oseltamivir, no estado de equilíbrio, é de aproximadamente 23 litros, um volume equivalente ao do fluido orgânico extracelular. Uma vez que a actividade da neuraminidase é extracelular, o carboxilato de oseltamivir distribui-se a todos os locais de disseminação do vírus influenza.

A ligação do carboxilato de oseltamivir às proteínas do plasma humano é negligenciável (aproximadamente 3 %).

### *Metabolismo*

O oseltamivir é extensamente convertido a carboxilato de oseltamivir por esterases localizadas predominantemente no fígado. Ensaio *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o metabolito activo, são um substrato ou um inibidor das principais isoformas do citocromo P450. Não foram identificados conjugados de fase 2 de qualquer dos compostos, *in vivo*.

### *Eliminação*

O oseltamivir absorvido é eliminado essencialmente (>90 %) pela conversão no carboxilato de oseltamivir. Este não sofre metabolização posterior sendo eliminado na urina. A concentração plasmática máxima do carboxilato de oseltamivir diminui com uma semi-vida de 6 a 10 horas, na maior parte dos indivíduos. O metabolito activo é eliminado totalmente por excreção renal. A depuração renal (18,8 l/h) excede a taxa de filtração glomerular (7,5 l/h), indicando a ocorrência de secreção tubular para além da filtração glomerular. Menos de 20 % de uma dose oral radio-marcada é eliminada nas fezes.

### *Compromisso renal*

A administração de 100 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias, a doentes com graus diversos de compromisso renal, demonstrou que a exposição ao carboxilato de oseltamivir é inversamente proporcional ao agravamento da função renal. Para estabelecimento da posologia ver secção 4.2.

### *Compromisso hepático*

Os estudos *in vitro* permitiram concluir que não se espera que a exposição ao oseltamivir aumente de forma significativa, nem que a exposição ao metabolito activo diminua significativamente, no doente com compromisso hepático (ver secção 4.2).

### *Idosos*

No estado de equilíbrio, a exposição ao metabolito activo foi 25 a 35 % maior no idoso (com idade entre 65 e 78 anos), comparativamente com a observada em adultos com menos de 65 anos de idade, submetidos a tratamento com doses comparáveis de oseltamivir. Os valores do tempo de semi-vida observados no idoso foram semelhantes aos observados no adulto jovem. Com base na exposição e tolerabilidade ao fármaco, não é necessário o ajuste da dose no doente idoso, a não ser que haja evidência de compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secção 4.2).

### *Crianças*

A farmacocinética do oseltamivir foi avaliada em ensaios de farmacocinética de dose única, realizados em crianças com idade entre 1 e 16 anos. Estudaram-se os parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas num reduzido número de crianças envolvidas num ensaio de eficácia clínica. As crianças mais jovens eliminaram mais depressa o pró-fármaco e o seu metabolito activo do que os adultos, o que resultou numa menor exposição para uma determinada dose expressa em mg/kg. Doses de 2 mg/kg originam exposição ao carboxilato de oseltamivir comparável à alcançada no adulto, tratado com uma única dose de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). A farmacocinética do oseltamivir em crianças com mais de 12 anos de idade é semelhante à observada no adulto.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos revelam a inexistência de um perigo especial para o Homem, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade por dose repetida e de genotoxicidade. Os resultados de estudos convencionais de carcinogenicidade em roedores indicaram uma tendência para um aumento dose-dependente da incidência de alguns tumores típicos das estirpes utilizadas. Considerando as margens de exposição, em relação à exposição esperada no Homem, esta tendência não altera a relação benefício-risco do Tamiflu nas indicações aprovadas.

Os estudos de teratologia foram realizados no rato e no coelho, com doses até 1500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal. Um estudo da fertilidade no rato, com doses até 1500 mg/kg/dia mostrou a inexistência de efeitos adversos em qualquer dos sexos. Em estudos realizados no rato, no período pré e pós-natal, verificou-se atraso no parto, com 1500 mg/kg/dia: a margem de segurança entre a exposição no Homem e a maior das doses desprovidas de efeito (500 mg/kg/dia), no rato, é de 480 vezes para o oseltamivir e de 44 vezes para o metabolito activo, respectivamente. A exposição fetal no rato e no coelho foi aproximadamente 15 a 20 % da materna.

Na fêmea de rato em lactação, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Desconhece-se se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano, mas a extrapolação dos dados obtidos no animal fornecem uma estimativa de 0,01 mg/dia e de 0,3 mg/dia para cada um dos compostos, respectivamente.

Observou-se um potencial para sensibilização cutânea ao oseltamivir num teste de "maximização" realizado na cobaia. Aproximadamente 50 % dos animais tratados com a substância activa não formulada mostraram eritema após provocação dos animais induzidos. Detectou-se irritação ocular reversível no coelho.

Num ensaio com duração de 2 semanas em ratos lactentes, com uma dose única de 1000 mg de fosfato de oseltamivir/kg, em crias com 7 dias de idade, resultou em morte associada a uma exposição excepcionalmente elevada ao pró-fármaco. No entanto, para 2000 mg/kg, em crias lactentes de 14 dias de idade, não se verificou morte nem outros efeitos significativos. Não ocorreram efeitos adversos para 500 mg/kg/dia, administrados entre 7 e 21 dias após o parto. Num estudo de administração de dose única realizado em ratos com 7, 14 e 24 dias de idade, a dose de 1000 mg/kg originou exposições de pró-fármaco no cérebro que foram, respectivamente, 1500, 650 e 2 vezes superiores à exposição encontrada no cérebro do rato adulto (rato com 42 dias de idade).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

*Núcleo da cápsula:*

Amido pré-gelificado (proveniente de amido de milho)

Talco

Povidona

Croscarmellose sódica

Fumarato sódico de estearilo

*Invólucro capsular:*

Gelatina

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Dióxido de titânio (E171)

*Tinta de impressão:*

Goma Laca

Dióxido de titânio (E171)

Azul alimentar nº 1 (indigotina E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma caixa contém 10 cápsulas em blister triplex (PVC/PE/PVDC, termocolado com película de alumínio)

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de Junho de 2002

Data da última renovação: 20 de Junho de 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsula.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir equivalente a 45 mg de oseltamivir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula composta de corpo cinzento opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa cinzento opaco, com a inscrição "45 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### *Tratamento da gripe*

Em doentes com idade igual ou superior a um ano, que apresentem sintomas típicos de gripe, durante um surto de vírus da gripe. Foi demonstrada a eficácia quando o tratamento é iniciado nos dois dias seguintes à primeira manifestação dos sintomas. Esta indicação é baseada em estudos clínicos de gripe adquirida naturalmente, em que a infecção predominante foi causada por vírus influenza A (ver secção 5.1).

#### *Prevenção da gripe*

- Prevenção após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, depois de um contacto com um caso de gripe diagnosticado clinicamente, durante um surto de vírus da gripe.
- A utilização correcta de Tamiflu na prevenção da gripe deve ser determinada, caso a caso, tendo em conta as circunstâncias e as necessidades de protecção da população. Em situações excepcionais (por exemplo, no caso das estirpes do vírus em circulação não coincidirem com as que constituem a vacina, ou no caso de uma situação pandémica) deve considerar-se a prevenção sazonal nos indivíduos com idade igual ou superior a um ano.

Tamiflu não é um substituto da vacinação contra a gripe.

O uso de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ser determinado com base nas recomendações oficiais. As decisões relativas à utilização de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus influenza em circulação e o impacto da doença em diferentes áreas geográficas e populações de doentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Tamiflu cápsulas e Tamiflu suspensão são formulações bioequivalentes. Doses de 75 mg podem ser administradas sob a forma de:

- uma cápsula de 75 mg ou
- uma cápsula de 30 mg mais uma cápsula de 45 mg ou
- uma dose de 30 mg de suspensão mais uma dose de 45 mg de suspensão.

Os adultos, adolescentes ou crianças (> 40 kg) que sejam incapazes de engolir as cápsulas podem receber doses adequadas de Tamiflu suspensão.



Tamiflu não é recomendado em crianças com idade inferior a 1 ano, uma vez que os dados sobre eficácia e segurança são insuficientes (ver secção 5.3).

#### *Tratamento da gripe*

O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos 2 primeiros dias seguintes ao aparecimento dos sintomas de gripe.

No adolescente (com idade entre os 13 e os 17 anos) e no adulto: a dose oral recomendada é de 75 mg de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

Recomendam-se os seguintes regimes posológicos, ajustados ao peso:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 5 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, duas vezes por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, duas vezes por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, duas vezes por dia
> 40 kg	75 mg, duas vezes por dia

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem receber tratamento na posologia recomendada para o adulto, com cápsulas de 75 mg duas vezes por dia, durante 5 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão oral.

#### *Prevenção da gripe*

##### Prevenção após a exposição

Nos adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e nos adultos: a dose recomendada para a prevenção da gripe, após contacto próximo com um indivíduo infectado, é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante pelo menos 10 dias. O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos dois dias seguintes à exposição a um indivíduo infectado.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

A dose de Tamiflu recomendada para a prevenção após a exposição é:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 10 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, uma vez por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, uma vez por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, uma vez por dia
> 40 kg	75 mg, uma vez por dia

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem fazer prevenção com uma cápsula de 75 mg, uma vez por dia, durante 10 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão.

##### Prevenção durante um surto de gripe na comunidade

A dose recomendada para a prevenção durante um surto de gripe é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante um período de até 6 semanas.

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose, terapêutica ou profiláctica, em doentes com disfunção hepática. Não se realizaram estudos em doentes pediátricos com afecção hepática.

### *Compromisso renal*

**Tratamento da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave. Na tabela seguinte apresentam-se, em pormenor, as doses recomendadas.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para tratamento</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, duas vezes por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg, duas vezes por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

**Prevenção da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave, conforme indicado na tabela seguinte.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para prevenção</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, de dois em dois dias ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg, uma vez por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

### *Idosos*

Não é necessário o ajuste da dose a não ser que haja evidência de compromisso renal grave.

### *Crianças*

Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Oseltamivir é eficaz apenas contra doenças causadas por vírus influenza. Não há indícios da eficácia do oseltamivir em qualquer doença causada por outros agentes que não os vírus influenza.

A segurança e eficácia do oseltamivir no tratamento e na prevenção da gripe em crianças com menos de um ano de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.3).

Não há informações disponíveis, relativas à segurança e eficácia do oseltamivir, obtidas em doentes com situações clínicas suficientemente graves ou instáveis para serem considerados em risco eminente de hospitalização.

Não foram estabelecidas nem a segurança nem a eficácia do oseltamivir, no tratamento ou na prevenção da gripe em doentes imunodeprimidos.

A eficácia do oseltamivir no tratamento de doentes com doença cardíaca e/ou doença respiratória crónicas não foi estabelecida. Não foi observada diferença na incidência de complicações, nesta população, entre os grupos de tratamento e de placebo (ver secção 5.1).

**Tamiflu não é um substituto da vacina contra a gripe.** A utilização de Tamiflu não pode afectar a avaliação dos indivíduos para a vacinação anual contra a gripe. A protecção contra a gripe persiste apenas durante a administração do Tamiflu. Tamiflu deve ser utilizado no tratamento e na prevenção da gripe apenas quando dados epidemiológicos fiáveis indiquem a existência de um surto de gripe.

#### *Compromisso renal grave*

Recomenda-se o ajuste da dose, de tratamento ou prevenção, no adulto com compromisso renal grave. Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As propriedades farmacocinéticas do oseltamivir, tais como a reduzida ligação às proteínas e o metabolismo independente dos sistemas de metabolização com intervenção do CYP450 e da glucuronidase (ver secção 5.2), sugerem que é improvável a ocorrência de interacções medicamentosas clinicamente relevantes, por estes mecanismos.

Não é necessário o ajuste da dose quando o fármaco é co-administrado com o probenecide, em doentes com função renal normal. A co-administração de probenecide, um inibidor potente da via aniónica da secreção tubular renal, resulta num aumento da exposição ao metabolito activo do oseltamivir de aproximadamente duas vezes.

O oseltamivir não tem qualquer interacção cinética com a amoxicilina, que é eliminada pela mesma via, o que sugere uma reduzida interacção do oseltamivir com esta via de eliminação.

É improvável a ocorrência de interacções medicamentosas clinicamente importantes que envolvam a competição para a secreção tubular renal, devido às margens de segurança conhecidas para a maior parte destas substâncias, às características de eliminação do metabolito activo (filtração glomerular e secreção tubular aniónica) e à capacidade de excreção destas vias. No entanto, deve tomar-se cuidado ao prescrever oseltamivir a indivíduos que estejam a tomar fármacos com estreita margem terapêutica, excretados pela mesma via (como por exemplo clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Não se observaram interacções farmacocinéticas entre o oseltamivir ou os seus principais metabolitos ao co-administrar oseltamivir e paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina ou anti-ácidos (hidróxidos de magnésio e alumínio e carbonatos de cálcio).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de oseltamivir na mulher grávida. Estudos no animal não indicam que haja efeitos nocivos directos ou indirectos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (ver secção 5.3). O oseltamivir não deverá ser utilizado durante a gravidez a não ser que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o feto.

No rato fêmea lactante, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Não se sabe se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano. O oseltamivir só deverá ser utilizado durante o aleitamento se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o bebé amamentado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Tamiflu não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

O perfil de segurança global de Tamiflu é baseado nos dados de ensaios clínicos de mais de 2107 doentes adultos e 1032 doentes pediátricos em tratamento da gripe, e nos dados de mais de 2914 doentes adultos e 99 doentes pediátricos que receberam Tamiflu para a prevenção da gripe.

Nos adultos, as reacções adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente foram vómitos e náuseas, nos estudos de tratamento, e náuseas e cefaleia, nos estudos de prevenção. A maioria dessas RAMs foi notificada numa única ocasião, quer no primeiro quer no segundo dia de tratamento, e resolveu-se espontaneamente em 1-2 dias. Nas crianças, a reacção adversa medicamentosa notificada mais frequentemente foram vómitos.

As RAMs apresentadas nas tabelas abaixo pertencem às seguintes classes: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), Frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito raro ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As RAMs são incluídas na classe adequada das tabelas, de acordo com a análise agrupada de ensaios clínicos. As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

*Tratamento e prevenção da gripe em adultos e adolescentes:*

**Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$  no grupo oseltamivir) em Estudos de Investigação de Tamiflu no Tratamento e Prevenção da Gripe em Adultos e Adolescentes, ou Através de Vigilância Pós-Comercialização.**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infecções e infestações</b>				
<i>Frequente:</i>				
Bronquite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquite aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecções das vias respiratórias superiores	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>				
<i>Pouco frequente:</i>				
Alucinação <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
<i>Muito frequente:</i>				
Cefaleia	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frequente:</i>				
Insónia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Pouco frequente:</i>				
Convulsão <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>				
<i>Frequente:</i>				
Vertigens	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
<i>Frequente:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorreia	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
<i>Muito frequente:</i>				
Náuseas <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Frequente:</i>				
Vómitos <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dor abdominal	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarreia	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Pouco frequente:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Erupção cutânea <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticária <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Perturbações gerais</b> <i>Frequente:</i>				
Tonturas	2 %	3 %	2 %	2 %
Fadiga	1 %	1 %	8 %	8 %
Dor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Estes são acontecimentos identificados durante a vigilância pós-comercialização. Estes também foram notificados nos estudos clínicos agrupados, com a incidência apresentada na tabela acima.

<sup>b</sup> Indivíduos que apresentaram apenas náuseas; exclui os indivíduos que sentiram náuseas associadas a vômitos.

<sup>c</sup> A diferença entre os grupos tratados com placebo e com oseltamivir foi estatisticamente significativa.

#### Tratamento e prevenção da gripe nas crianças:

A tabela abaixo apresenta as RAMs notificadas mais frequentemente em ensaios clínicos pediátricos.

#### **Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$ no grupo oseltamivir nos estudos de tratamento e $\geq 10\%$ no grupo oseltamivir no estudo de profilaxia) em Crianças**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infecções e infestações</b> <i>Frequente:</i>				
Pneumonia	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite média	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> <i>Frequente:</i>				
Linfadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i>				
Asma (incluindo agravada)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i> Vómitos Diarreia <i>Frequente:</i> Náuseas Dor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Afecções oculares</b> <i>Frequente:</i> Conjuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i> Afecções do ouvido <sup>c</sup> Afecções da membrana do tímpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Frequente:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> O estudo de prevenção não continha um braço de placebo, ou seja, foi um estudo não controlado.

<sup>b</sup> Dose unitária = dose baseada no peso (ver secção 4.2).

<sup>c</sup> Os doentes apresentaram dor de ouvidos.

Em geral, o perfil de acontecimentos adversos em crianças com asma brônquica pré-existente foi qualitativamente semelhante ao das crianças saudáveis.

*Dados adicionais de vigilância pós-comercialização relativos a reacções adversas medicamentosas graves seleccionadas:*

*Doenças do sistema imunitário*

Frequência desconhecida: reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides.

*Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso*

Frequência desconhecida: a gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Em doentes com gripe que se encontravam a receber Tamiflu, ocorreram notificações pós-comercialização de convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática accidental ou consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em doentes pediátricos e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

*Afecções oculares*

Frequência desconhecida: perturbação visual.

### *Cardiopatias*

Frequência desconhecida: arritmia cardíaca.

### *Doenças gastrointestinais*

Frequência desconhecida: hemorragia gastrointestinal e colite hemorrágica.

### *Afecções hepatobiliares*

Frequência desconhecida: alterações do sistema hepatobiliar, incluindo hepatite e enzimas hepáticas aumentadas, em doentes com doença tipo gripe. Estes casos incluem hepatite fulminante/insuficiência hepática fatais.

### *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas*

Frequência desconhecida: reacções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e edema angioneurótico.

### Informação adicional sobre populações especiais:

Não houve diferenças clinicamente relevantes na população de segurança dos indivíduos idosos que receberam oseltamivir ou placebo, em comparação com a população de adultos com idade até 65 anos.

O perfil de acontecimentos adversos em adolescentes e doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónica foi qualitativamente semelhante ao dos jovens adultos saudáveis.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há qualquer experiência de sobredosagem, embora se preveja que as manifestações de uma sobredosagem aguda sejam náuseas acompanhadas, ou não, de vômitos e tonturas. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, os doentes devem interromper o tratamento. Não se conhece nenhum antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico. Código ATC: J05AH02

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). O metabolito activo é um inibidor selectivo das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são glicoproteínas que se encontram na superfície do virião. A actividade da neuraminidase viral é importante quer para a entrada do vírus nas células não infectadas quer para a libertação das partículas virais recentemente formadas em células infectadas e para a posterior disseminação de vírus infecciosos no organismo.

O carboxilato de oseltamivir inibe as neuraminidasas dos vírus influenza A e B, *in vitro*. O fosfato de oseltamivir inibe a infecção pelo vírus influenza e a replicação *in vitro*. O oseltamivir, administrado por via oral, inibe a replicação dos vírus influenza A e B e a sua patogenicidade *in vivo* em modelos animais da infecção pelo influenza, para exposições antivirais semelhantes às alcançadas no Homem com 75 mg, duas vezes por dia.

A actividade antivírica do oseltamivir foi apoiada por estudos de infecção experimental com vírus influenza A e B, realizados em voluntários saudáveis.

Os valores de  $CI_{50}$  da enzima neuraminidase para o oseltamivir, para vírus influenza A isolado clinicamente, variaram entre 0,1 nM a 1,3 nM. Para o vírus influenza B o valor foi de 2,6 nM. Em ensaios publicados, foram observados valores mais elevados de  $CI_{50}$ , até um valor médio de 8,5 nM, para o vírus influenza B.

### *Sensibilidade reduzida da neuraminidase viral*

Em estudos clínicos conduzidos até à data, não tem havido evidência da emergência de resistência medicamentosa associada à utilização de Tamiflu, nomeadamente em estudos após exposição (7 dias), estudos após exposição em grupos familiares (10 dias) e estudos de prevenção (42 dias) sazonal de gripe.

O risco de emergência de vírus influenza com susceptibilidade reduzida ou franca resistência ao oseltamivir foi examinado durante estudos clínicos promovidos pela Roche. Todos os doentes foram portadores de vírus resistentes ao oseltamivir transitoriamente, eliminaram o vírus normalmente e não manifestaram deterioração clínica.

População de Doentes	Doentes com Mutações de Resistência (%)	
	Fenotipagem *	Genotipagem e Fenotipagem *
Adultos e adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Crianças (1-12 anos)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

\* A genotipagem completa não foi realizada em todos os estudos.

A taxa de emergência de resistência pode ser mais elevada nos grupos de idade mais jovem e em doentes imunossuprimidos. Foram encontradas mutações nas neuraminidasas N1 e N2 em vírus resistentes ao oseltamivir isolados de doentes tratados com oseltamivir e em estirpes laboratoriais de vírus influenza resistentes ao oseltamivir. As mutações de resistência têm tendência para serem específicas no subtipo viral (incluindo as encontradas nas variantes H5N1).

Foram detectadas mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza A/H1N1, associadas a reduzida susceptibilidade *in vitro* ao oseltamivir, em doentes que, com base na informação notificada, não foram expostos ao oseltamivir. A extensão da redução da susceptibilidade ao oseltamivir e a prevalência destes vírus parecem variar sazonalmente e geograficamente.

### *Tratamento da infecção por vírus influenza*

Oseltamivir é eficaz apenas contra a doença causada pelo vírus influenza. Desta forma, as análises estatísticas que são apresentadas realizaram-se unicamente com dados obtidos em doentes infectados por vírus influenza. Nos dados consolidados obtidos na população do ensaio de tratamento que incluiu doentes influenza positivos e negativos (ITT), a eficácia primária diminuiu proporcionalmente com o número de doentes influenza negativos. No conjunto da população dos estudos do tratamento, confirmou-se a presença de infecção por vírus influenza em 67 % (entre 46 % e 74 %) dos doentes recrutados. Nos doentes idosos, 64 % eram influenza-positivos e dos que apresentavam doença cardíaca e/ou respiratória crónica, 62 % eram influenza-positivos. Em todos os ensaios de fase III de tratamento, os doentes foram recrutados apenas durante um surto local de gripe.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: Os doentes eram elegíveis se se apresentassem até 36 horas após a manifestação dos sintomas, com febre  $\geq 37,8$  °C, acompanhada de pelo menos um sintoma do foro respiratório (tosse, sintomas nasais ou garganta inflamada) e pelo menos um sintoma sistémico (mialgia, arrepios/suores, mal-estar, fadiga ou cefaleias). Numa análise consolidada de todos os adultos e adolescentes influenza positivos (N = 2413) envolvidos nos ensaios de tratamento, o oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, diminuiu a duração média da infecção por vírus influenza em aproximadamente 1 dia, de 5,2 dias (IC de 95 % 4,9-5,5 dias) no grupo tratado com placebo, para 4,2 dias (IC de 95 % 4,0-4,4 dias:  $p \leq 0,0001$ ).

A proporção de doentes que desenvolveram complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratadas com antibióticos diminuiu de 12,7 % (135/1063) no grupo placebo, para 8,6 % (116/1350) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0012$ ).

Tratamento da gripe em populações de "alto risco": A duração média da doença causada pelo vírus influenza nos idosos ( $\geq 65$  anos) e nos indivíduos com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, tratados com oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, não diminuiu significativamente. A duração total de febre diminuiu 1 dia nos grupos tratados com oseltamivir. No idoso influenza



positivo, o oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite), de 19 % (52/268) no grupo placebo para 12 % (29/250) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0156$ ).

Em doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, influenza positivos, a incidência combinada de complicações do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratada com antibióticos foi de 17 % (22/133) no grupo placebo e de 14 % (16/118) na população tratada com oseltamivir ( $p=0,5976$ ).

*Tratamento da gripe na criança:* Num ensaio realizado com crianças saudáveis (65 % influenza positivas), com idade entre 1 e 12 anos (idade média de 5,3 anos), com febre ( $\geq 37,8$  °C) acompanhada de tosse ou coriza, 67 % dos doentes influenza positivos estavam infectados com influenza A e 33 % com influenza B. O tratamento com oseltamivir, iniciado nas 48 horas seguintes à manifestação dos sintomas, reduziu significativamente o tempo de duração da doença (definido como a recuperação simultânea de saúde e da actividade normal e o alívio da febre, tosse e coriza) em 1,5 dias (IC de 95 % 0,6 - 2,2 dias;  $p < 0,0001$ ), comparativamente com o placebo. O oseltamivir reduziu a incidência de otite aguda média de 26,5 % (53/200) no grupo tratado com placebo para 16 % (29/183) nas crianças tratadas com oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

Foi concluído um segundo ensaio em 334 crianças asmáticas, com idade entre os 6 e os 12 anos, das quais 53,6 % estavam influenza positivas. A duração média da doença não diminuiu significativamente no grupo tratado com oseltamivir. Por volta do dia 6 (o último dia de tratamento), FEV<sub>1</sub> tinha aumentado cerca de 10,8 % no grupo de tratamento com oseltamivir, comparativamente com 4,7 % no grupo placebo ( $p=0,0148$ ) nesta população.

*Tratamento da infecção por vírus influenza B:* Globalmente, 15 % da população influenza positiva estava infectada por influenza B, proporção que variou entre 1 e 33 % consoante o estudo. A duração média da doença em indivíduos infectados por influenza B não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento de cada estudo. Procedeu-se à reunião dos dados provenientes de 504 indivíduos infectados por influenza B em todos os estudos, a fim de serem analisados. O oseltamivir diminuiu o tempo decorrido até ao alívio de todos os sintomas em 0,7 dias (IC de 95 % 0,1 - 1,6 dias;  $p = 0,022$ ) e a duração da febre ( $\geq 37,8$ °C), tosse e coriza em um dia (IC de 95 % 0,4 - 1,7 dias;  $p < 0,001$ ), comparativamente com o placebo.

#### *Prevenção da gripe*

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe adquirida naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após a exposição em ambiente familiar e em dois estudos sazonais de prevenção. O parâmetro de eficácia primária para todos estes estudos foi a incidência de gripe confirmada por valores laboratoriais. Não se pode prever a virulência da epidemia de gripe, que varia de região para região e de época para época, pelo que o número de casos tratados necessário (NNT) para poder prevenir um caso de infecção por vírus influenza é variável.

*Prevenção após a exposição:* Num estudo realizado em indivíduos em contacto (12,6 % vacinados contra o vírus influenza) com um caso referenciado de gripe, iniciou-se o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, até 2 dias após a manifestação dos sintomas no caso referenciado, tendo este prosseguido durante sete dias. A gripe foi confirmada em 163 de 377 casos referenciados. O oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza clinicamente comprovada, ocorrida nos indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe, de 24/200 (12 %) no grupo placebo, para 2/205 (1 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 92 %, [IC 95 % 6- 16,  $p \leq 0,0001$ ]). O “número necessário para tratar” (NNT) em indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe foi de 10 (IC 95 % 9-12) e de 16 (95 % CI 15-19) entre toda a população (ITT), independentemente do estado da infecção no caso referenciado.

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe que ocorre naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após exposição, realizado em ambiente familiar, que incluiu adultos, adolescentes e crianças com idade entre os 1 e 12 anos, incluindo casos referenciados e contactos familiares. O principal parâmetro de eficácia para este estudo foi a incidência de gripe em ambiente familiar,

confirmada laboratorialmente. A profilaxia com oseltamivir durou 10 dias. Na população total, houve uma redução da incidência de gripe em ambiente familiar, confirmada laboratorialmente, de 20% (27/136) no grupo que não fez prevenção para 7% (10/135) no grupo que fez prevenção (62,7% de redução, [IC 95% 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nos casos de infecção de gripe referenciados, em ambiente familiar, houve uma redução da incidência de gripe de 26% (23/89) no grupo que não fez prevenção para 11% (9/84) no grupo que fez prevenção (redução de 58,5 %, [IC 95% 15,6-79,6; p= 0,0114]). De acordo com a análise do subgrupo de crianças com idade entre 1 e 12 anos, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente entre as crianças foi significativamente reduzida de 19% (21/111) no grupo que não fez prevenção para 7% (7/104) no grupo que fez prevenção (redução de 64,4%, [CI 95% 15,8-85,0; p = 0,0188]). Entre as crianças que, no início do estudo ainda não eliminavam o vírus, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente diminuiu de 21% (15/70) no grupo que não fez prevenção para 4% (2/47) no grupo que fez prevenção (redução de 80,1%, [95% IC 22,0-94,9; p= 0,0206]). O NNT para a população pediátrica total foi de 9 (IC 95 % 7-24) e 8 (IC 95 % 6, limite superior não estimado) na população total (ITT) e nos contactos pediátricos dos casos infectados referenciados (ITTII), respectivamente.

Prevenção durante uma epidemia de gripe na comunidade: Numa análise consolidada de dados obtidos a partir de outros dois estudos realizados em adultos saudáveis não vacinados, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, administrado durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de doença gripal clinicamente comprovada de 25/519 (4,8 %) no grupo tratado com placebo, para 6/520 (1,2 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 76 %, [IC 95 % 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) durante um surto de gripe. O NNT neste estudo foi de 28 (IC 95 % 24-50).

Num ensaio realizado em idosos internados em lares, dos quais 80 % dos participantes no estudo tinham sido vacinados na época do ensaio, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza, clinicamente comprovada, de 12/272 (4,4 %) no grupo placebo, para 1/276 (0,4 %) no grupo tratado com oseltamivir (diminuição de 92 %, [IC 95 % 1,5 – 6,6; p=0,0015]). O NNT neste estudo foi de 25 (IC 95 % 23-62).

Não foram conduzidos estudos específicos relativos à redução do risco de complicações.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção*

O oseltamivir é prontamente absorvido a partir do tracto gastrointestinal após administração oral de fosfato de oseltamivir (pró-fármaco), sendo extensamente convertido pelas esterases, predominantemente hepáticas, no metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). Pelo menos 75 % de uma dose oral alcança a circulação sistémica sob a forma de metabolito activo. A exposição ao pró-fármaco é inferior a 5 % relativamente ao metabolito activo. As concentrações plasmáticas do pró-fármaco e do metabolito activo são proporcionais à dose e não são afectadas pela co-administração com alimentos.

### *Distribuição*

No Homem, o valor médio do volume de distribuição do carboxilato de oseltamivir, no estado de equilíbrio, é de aproximadamente 23 litros, um volume equivalente ao do fluido orgânico extracelular. Uma vez que a actividade da neuraminidase é extracelular, o carboxilato de oseltamivir distribui-se a todos os locais de disseminação do vírus influenza.

A ligação do carboxilato de oseltamivir às proteínas do plasma humano é negligenciável (aproximadamente 3 %).

### *Metabolismo*

O oseltamivir é extensamente convertido a carboxilato de oseltamivir por esterases localizadas predominantemente no fígado. Ensaio *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o metabolito activo, são um substrato ou um inibidor das principais isoformas do citocromo P450. Não foram identificados conjugados de fase 2 de qualquer dos compostos, *in vivo*.

### *Eliminação*

O oseltamivir absorvido é eliminado essencialmente (>90 %) pela conversão no carboxilato de oseltamivir. Este não sofre metabolização posterior sendo eliminado na urina. A concentração plasmática máxima do carboxilato de oseltamivir diminui com uma semi-vida de 6 a 10 horas, na maior parte dos indivíduos. O metabolito activo é eliminado totalmente por excreção renal. A depuração renal (18,8 l/h) excede a taxa de filtração glomerular (7,5 l/h), indicando a ocorrência de secreção tubular para além da filtração glomerular. Menos de 20 % de uma dose oral radio-marcada é eliminada nas fezes.

### *Compromisso renal*

A administração de 100 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias, a doentes com graus diversos de compromisso renal, demonstrou que a exposição ao carboxilato de oseltamivir é inversamente proporcional ao agravamento da função renal. Para estabelecimento da posologia ver secção 4.2.

### *Compromisso hepático*

Os estudos *in vitro* permitiram concluir que não se espera que a exposição ao oseltamivir aumente de forma significativa, nem que a exposição ao metabolito activo diminua significativamente, no doente com compromisso hepático (ver secção 4.2).

### *Idosos*

No estado de equilíbrio, a exposição ao metabolito activo foi 25 a 35 % maior no idoso (com idade entre 65 e 78 anos), comparativamente com a observada em adultos com menos de 65 anos de idade, submetidos a tratamento com doses comparáveis de oseltamivir. Os valores do tempo de semi-vida observados no idoso foram semelhantes aos observados no adulto jovem. Com base na exposição e tolerabilidade ao fármaco, não é necessário o ajuste da dose no doente idoso, a não ser que haja evidência de compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secção 4.2).

### *Crianças*

A farmacocinética do oseltamivir foi avaliada em ensaios de farmacocinética de dose única, realizados em crianças com idade entre 1 e 16 anos. Estudaram-se os parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas num reduzido número de crianças envolvidas num ensaio de eficácia clínica. As crianças mais jovens eliminaram mais depressa o pró-fármaco e o seu metabolito activo do que os adultos, o que resultou numa menor exposição para uma determinada dose expressa em mg/kg. Doses de 2 mg/kg originam exposição ao carboxilato de oseltamivir comparável à alcançada no adulto, tratado com uma única dose de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). A farmacocinética do oseltamivir em crianças com mais de 12 anos de idade é semelhante à observada no adulto.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos revelam a inexistência de um perigo especial para o Homem, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade por dose repetida e de genotoxicidade. Os resultados de estudos convencionais de carcinogenicidade em roedores indicaram uma tendência para um aumento dose-dependente da incidência de alguns tumores típicos das estirpes utilizadas. Considerando as margens de exposição, em relação à exposição esperada no Homem, esta tendência não altera a relação benefício-risco do Tamiflu nas indicações aprovadas.

Os estudos de teratologia foram realizados no rato e no coelho, com doses até 1500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal. Um estudo da fertilidade no rato, com doses até 1500 mg/kg/dia mostrou a inexistência de efeitos adversos em qualquer dos sexos. Em estudos realizados no rato, no período pré e pós-natal, verificou-se atraso no parto, com 1500 mg/kg/dia: a margem de segurança entre a exposição no Homem e a maior das doses desprovidas de efeito (500 mg/kg/dia), no rato, é de 480 vezes para o oseltamivir e de 44 vezes para o metabolito activo, respectivamente. A exposição fetal no rato e no coelho foi aproximadamente 15 a 20 % da materna.

Na fêmea de rato em lactação, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Desconhece-se se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano, mas a extrapolação dos dados obtidos no animal fornecem uma estimativa de 0,01 mg/dia e de 0,3 mg/dia para cada um dos compostos, respectivamente.

Observou-se um potencial para sensibilização cutânea ao oseltamivir num teste de "maximização" realizado na cobaia. Aproximadamente 50 % dos animais tratados com a substância activa não formulada mostraram eritema após provocação dos animais induzidos. Detectou-se irritação ocular reversível no coelho.

Num ensaio com duração de 2 semanas em ratos lactentes, com uma dose única de 1000 mg de fosfato de oseltamivir/kg, em crias com 7 dias de idade, resultou em morte associada a uma exposição excepcionalmente elevada ao pró-fármaco. No entanto, para 2000 mg/kg, em crias lactentes de 14 dias de idade, não se verificou morte nem outros efeitos significativos. Não ocorreram efeitos adversos para 500 mg/kg/dia, administrados entre 7 e 21 dias após o parto. Num estudo de administração de dose única realizado em ratos com 7, 14 e 24 dias de idade, a dose de 1000 mg/kg originou exposições de pró-fármaco no cérebro que foram, respectivamente, 1500, 650 e 2 vezes superiores à exposição encontrada no cérebro do rato adulto (rato com 42 dias de idade).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

*Núcleo da cápsula:*

Amido pré-gelificado (proveniente de amido de milho)

Talco

Povidona

Croscarmellose sódica

Fumarato sódico de estearilo

*Invólucro capsular:*

Gelatina

Óxido de ferro negro (E172)

Dióxido de titânio (E171)

*Tinta de impressão:*

Goma Laca

Dióxido de titânio (E171)

Azul alimentar nº 1 (indigotina E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma caixa contém 10 cápsulas em blister triplex (PVC/PE/PVDC, termocolado com película de alumínio)

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/004

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de Junho de 2002

Data da última renovação: 20 de Junho de 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsula.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir equivalente a 75 mg de oseltamivir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula composta de corpo cinzento opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa amarelo claro opaco, com a inscrição "75 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### *Tratamento da gripe*

Em doentes com idade igual ou superior a um ano, que apresentem sintomas típicos de gripe, durante um surto de vírus da gripe. Foi demonstrada a eficácia quando o tratamento é iniciado nos dois dias seguintes à primeira manifestação dos sintomas. Esta indicação é baseada em estudos clínicos de gripe adquirida naturalmente, em que a infecção predominante foi causada por vírus influenza A (ver secção 5.1).

#### *Prevenção da gripe*

- Prevenção após exposição, em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, depois de um contacto com um caso de gripe diagnosticado clinicamente, durante um surto de vírus da gripe.
- A utilização correcta de Tamiflu na prevenção da gripe deve ser determinada, caso a caso, tendo em conta as circunstâncias e as necessidades de protecção da população. Em situações excepcionais (por exemplo, no caso das estirpes do vírus em circulação não coincidirem com as que constituem a vacina, ou no caso de uma situação pandémica) deve considerar-se a prevenção sazonal nos indivíduos com idade igual ou superior a um ano.

Tamiflu não é um substituto da vacinação contra a gripe.

O uso de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ser determinado com base nas recomendações oficiais. As decisões relativas à utilização de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus influenza em circulação e o impacto da doença em diferentes áreas geográficas e populações de doentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Tamiflu cápsulas e Tamiflu suspensão são formulações bioequivalentes. Doses de 75 mg podem ser administradas sob a forma de:

- uma cápsula de 75 mg ou
- uma cápsula de 30 mg mais uma cápsula de 45 mg ou
- uma dose de 30 mg de suspensão mais uma dose de 45 mg de suspensão.

Os adultos, adolescentes ou crianças (> 40 kg) que sejam incapazes de engolir as cápsulas podem receber doses adequadas de Tamiflu suspensão.

Tamiflu não é recomendado em crianças com idade inferior a 1 ano, uma vez que os dados sobre eficácia e segurança são insuficientes (ver secção 5.3).

#### *Tratamento da gripe*

O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos 2 primeiros dias seguintes ao aparecimento dos sintomas de gripe.

No adolescente (com idade entre os 13 e os 17 anos) e no adulto: a dose oral recomendada é de 75 mg de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

Ver o Resumo das Características do Medicamento do Tamiflu suspensão oral e Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg, para as recomendações de dose de Tamiflu no caso de crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem receber tratamento na posologia recomendada para o adulto, com cápsulas de 75 mg duas vezes por dia, durante 5 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão oral ou Tamiflu cápsulas de 30 mg e 45 mg.

#### *Prevenção da gripe*

##### Prevenção após a exposição

Nos adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e nos adultos: a dose recomendada para a prevenção da gripe, após contacto próximo com um indivíduo infectado, é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante pelo menos 10 dias. O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos dois dias seguintes à exposição a um indivíduo infectado.

Para crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade: estão disponíveis Tamiflu cápsulas de 30 mg e 45 mg e Tamiflu suspensão oral.

No caso de crianças com mais de 1 ano de idade e para crianças dos 2 aos 12 anos de idade ver o Resumo das Características do Medicamento do Tamiflu suspensão oral e do Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg, para as recomendações de dose de Tamiflu para a prevenção após a exposição.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem fazer prevenção com uma cápsula de 75 mg, uma vez por dia, durante 10 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão, ou Tamiflu cápsulas de 30 mg e de 45 mg.

##### Prevenção durante um surto de gripe na comunidade

A dose recomendada para a prevenção durante um surto de gripe é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante um período de até 6 semanas.

#### *Populações especiais*

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose, terapêutica ou profiláctica, em doentes com disfunção hepática. Não se realizaram estudos em doentes pediátricos com afecção hepática.

##### *Compromisso renal*

Tratamento da gripe: Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave. Na tabela seguinte apresentam-se, em pormenor, as doses recomendadas.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para tratamento</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, duas vezes por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia ou cápsulas de 30 mg, duas vezes por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

*Prevenção da gripe:* Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave, conforme indicado na tabela seguinte.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para prevenção</b>
> 30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg, de dois em dois dias ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg uma vez por dia
≤ 10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

#### *Idosos*

Não é necessário o ajuste da dose a não ser que haja evidência de compromisso renal grave.

#### *Crianças*

Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Oseltamivir é eficaz apenas contra doenças causadas por vírus influenza. Não há indícios da eficácia do oseltamivir em qualquer doença causada por outros agentes que não os vírus influenza.

A segurança e eficácia do oseltamivir no tratamento e na prevenção da gripe em crianças com menos de um ano de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.3).

Não há informações disponíveis, relativas à segurança e eficácia do oseltamivir, obtidas em doentes com situações clínicas suficientemente graves ou instáveis para serem considerados em risco eminente de hospitalização.

Não foram estabelecidas nem a segurança nem a eficácia do oseltamivir, no tratamento ou na prevenção da gripe em doentes imunodeprimidos.

A eficácia do oseltamivir no tratamento de doentes com doença cardíaca e/ou doença respiratória crónicas não foi estabelecida. Não foi observada diferença na incidência de complicações, nesta população, entre os grupos de tratamento e de placebo (ver secção 5.1).

Tamiflu não é um substituto da vacina contra a gripe. A utilização de Tamiflu não pode afectar a avaliação dos indivíduos para a vacinação anual contra a gripe. A protecção contra a gripe persiste apenas durante a administração do Tamiflu. Tamiflu deve ser utilizado no tratamento e na prevenção da gripe apenas quando dados epidemiológicos fiáveis indiquem a existência de um surto de gripe.



#### *Compromisso renal grave*

Recomenda-se o ajuste da dose, de tratamento ou prevenção, no adulto com compromisso renal grave. Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As propriedades farmacocinéticas do oseltamivir, tais como a reduzida ligação às proteínas e o metabolismo independente dos sistemas de metabolização com intervenção do CYP450 e da glucuronidase (ver secção 5.2), sugerem que é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente relevantes, por estes mecanismos.

Não é necessário o ajuste da dose quando o fármaco é co-administrado com o probenecide, em doentes com função renal normal. A co-administração de probenecide, um inibidor potente da via aniónica da secreção tubular renal, resulta num aumento da exposição ao metabolito activo do oseltamivir de aproximadamente duas vezes.

O oseltamivir não tem qualquer interacção cinética com a amoxicilina, que é eliminada pela mesma via, o que sugere uma reduzida interacção do oseltamivir com esta via de eliminação.

É improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente importantes que envolvam a competição para a secreção tubular renal, devido às margens de segurança conhecidas para a maior parte destas substâncias, às características de eliminação do metabolito activo (filtração glomerular e secreção tubular aniónica) e à capacidade de excreção destas vias. No entanto, deve tomar-se cuidado ao prescrever oseltamivir a indivíduos que estejam a tomar fármacos com estreita margem terapêutica, excretados pela mesma via (como por exemplo clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Não se observaram interações farmacocinéticas entre o oseltamivir ou os seus principais metabolitos ao co-administrar oseltamivir e paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina ou anti-ácidos (hidróxidos de magnésio e alumínio e carbonatos de cálcio).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de oseltamivir na mulher grávida. Estudos no animal não indicam que haja efeitos nocivos directos ou indirectos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (ver secção 5.3). O oseltamivir não deverá ser utilizado durante a gravidez a não ser que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o feto.

No rato fêmea lactante, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Não se sabe se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano. O oseltamivir só deverá ser utilizado durante o aleitamento se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o bebé amamentado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Tamiflu não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

O perfil de segurança global de Tamiflu é baseado nos dados de ensaios clínicos de mais de 2107 doentes adultos e 1032 doentes pediátricos em tratamento da gripe, e nos dados de mais de 2914 doentes adultos e 99 doentes pediátricos que receberam Tamiflu para a prevenção da gripe.

Nos adultos, as reacções adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente foram vômitos e náuseas, nos estudos de tratamento, e náuseas e cefaleia, nos estudos de prevenção. A maioria dessas RAMs foi notificada numa única ocasião, quer no primeiro quer no segundo dia de tratamento, e resolveu-se espontaneamente em 1-2 dias. Nas crianças, a reacção adversa medicamentosa notificada mais frequentemente foram vômitos.

As RAMs apresentadas nas tabelas abaixo pertencem às seguintes classes: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), Frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Muito raro (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As RAMs são incluídas na classe adequada das tabelas, de acordo com a análise agrupada de ensaios clínicos. As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tratamento e prevenção da gripe em adultos e adolescentes:

**Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes (≥ 1 % no grupo oseltamivir) em Estudos de Investigação de Tamiflu no Tratamento e Prevenção da Gripe em Adultos e Adolescentes, ou Através de Vigilância Pós-Comercialização.**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infecções e infestações</b> <i>Frequente:</i>				
Bronquite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquite aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecções das vias respiratórias superiores	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> <i>Pouco frequente:</i>				
Alucinação <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequente:</i>				
Cefaleia	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frequente:</i>				
Insónia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Pouco frequente:</i>				
Convulsão <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i>				
Vertigens	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorreia	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i>				
Náuseas <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Frequente:</i>				
Vómitos <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dor abdominal	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarreia	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Pouco frequente:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Erupção cutânea <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticária <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Perturbações gerais</b> <i>Frequente:</i>				
Tonturas	2 %	3 %	2 %	2 %
Fadiga	1 %	1 %	8 %	8 %
Dor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Estes são acontecimentos identificados durante a vigilância pós-comercialização. Estes também foram notificados nos estudos clínicos agrupados, com a incidência apresentada na tabela acima.

<sup>b</sup> Indivíduos que apresentaram apenas náuseas; exclui os indivíduos que sentiram náuseas associadas a vômitos.

<sup>c</sup> A diferença entre os grupos tratados com placebo e com oseltamivir foi estatisticamente significativa.

#### Tratamento e prevenção da gripe nas crianças:

A tabela abaixo apresenta as RAMs notificadas mais frequentemente em ensaios clínicos pediátricos.

#### **Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1$ % no grupo oseltamivir nos estudos de tratamento e $\geq 10$ % no grupo oseltamivir no estudo de profilaxia) em Crianças**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infecções e infestações</b> <i>Frequente:</i>				
Pneumonia	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite média	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> <i>Frequente:</i>				
Linfadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i>				
Asma (incluindo agravada)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i>				
Vômitos	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarreia	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Frequente:</i>				
Náuseas	3 %	4 %	6 %	4 %
Dor abdominal	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Afecções oculares</b> <i>Frequente:</i>				
Conjuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i> Afecções do ouvido <sup>c</sup> Afecções da membrana do tímpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Frequente:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> O estudo de prevenção não continha um braço de placebo, ou seja, foi um estudo não controlado.

<sup>b</sup> Dose unitária = dose baseada no peso (ver secção 4.2).

<sup>c</sup> Os doentes apresentaram dor de ouvidos.

Em geral, o perfil de acontecimentos adversos em crianças com asma brônquica pré-existente foi qualitativamente semelhante ao das crianças saudáveis.

*Dados adicionais de vigilância pós-comercialização relativos a reacções adversas medicamentosas graves seleccionadas:*

*Doenças do sistema imunitário*

Frequência desconhecida: reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides.

*Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso*

Frequência desconhecida: a gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Em doentes com gripe que se encontravam a receber Tamiflu, ocorreram notificações pós-comercialização de convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática accidental ou consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em doentes pediátricos e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

*Afecções oculares*

Frequência desconhecida: perturbação visual.

*Cardiopatias*

Frequência desconhecida: arritmia cardíaca.

*Doenças gastrointestinais*

Frequência desconhecida: hemorragia gastrointestinal e colite hemorrágica.

*Afecções hepatobiliares*

Frequência desconhecida: alterações do sistema hepatobiliar, incluindo hepatite e enzimas hepáticas aumentadas, em doentes com doença tipo gripe. Estes casos incluem hepatite fulminante/insuficiência hepática fatais.

### *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Frequência desconhecida: reacções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e edema angioneurótico.

### Informação adicional sobre populações especiais:

Não houve diferenças clinicamente relevantes na população de segurança dos indivíduos idosos que receberam oseltamivir ou placebo, em comparação com a população de adultos com idade até 65 anos.

O perfil de acontecimentos adversos em adolescentes e doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónica foi qualitativamente semelhante ao dos jovens adultos saudáveis.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há qualquer experiência de sobredosagem, embora se preveja que as manifestações de uma sobredosagem aguda sejam náuseas acompanhadas, ou não, de vômitos e tonturas. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, os doentes devem interromper o tratamento. Não se conhece nenhum antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico. Código ATC: J05AH02

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). O metabolito activo é um inibidor selectivo das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são glicoproteínas que se encontram na superfície do virião. A actividade da neuraminidase viral é importante quer para a entrada do vírus nas células não infectadas quer para a libertação das partículas virais recentemente formadas em células infectadas e para a posterior disseminação de vírus infecciosos no organismo.

O carboxilato de oseltamivir inibe as neuraminidases dos vírus influenza A e B, *in vitro*. O fosfato de oseltamivir inibe a infecção pelo vírus influenza e a replicação *in vitro*. O oseltamivir, administrado por via oral, inibe a replicação dos vírus influenza A e B e a sua patogenicidade *in vivo* em modelos animais da infecção pelo influenza, para exposições antivirais semelhantes às alcançadas no Homem com 75 mg, duas vezes por dia.

A actividade antivírica do oseltamivir foi apoiada por estudos de infecção experimental com vírus influenza A e B, realizados em voluntários saudáveis.

Os valores de  $CI_{50}$  da enzima neuraminidase para o oseltamivir, para vírus influenza A isolado clinicamente, variaram entre 0,1 nM a 1,3 nM. Para o vírus influenza B o valor foi de 2,6 nM. Em ensaios publicados, foram observados valores mais elevados de  $CI_{50}$ , até um valor médio de 8,5 nM, para o vírus influenza B.

### *Sensibilidade reduzida da neuraminidase viral*

Em estudos clínicos conduzidos até à data, não tem havido evidência da emergência de resistência medicamentosa associada à utilização de Tamiflu, nomeadamente em estudos após exposição (7 dias), estudos após exposição em grupos familiares (10 dias) e estudos de prevenção (42 dias) sazonal de gripe.

O risco de emergência de vírus influenza com susceptibilidade reduzida ou franca resistência ao oseltamivir foi examinado durante estudos clínicos promovidos pela Roche. Todos os doentes foram portadores de vírus resistentes ao oseltamivir transitoriamente, eliminaram o vírus normalmente e não manifestaram deterioração clínica.

População de Doentes	Doentes com Mutações de Resistência (%)	
	Fenotipagem *	Genotipagem e Fenotipagem *
Adultos e adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Crianças (1-12 anos)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

\* A genotipagem completa não foi realizada em todos os estudos.

A taxa de emergência de resistência pode ser mais elevada nos grupos de idade mais jovem e em doentes imunossuprimidos. Foram encontradas mutações nas neuraminidases N1 e N2 em vírus resistentes ao oseltamivir isolados de doentes tratados com oseltamivir e em estirpes laboratoriais de vírus influenza resistentes ao oseltamivir. As mutações de resistência têm tendência para serem específicas no subtipo viral (incluindo as encontradas nas variantes H5N1).

Foram detectadas mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza A/H1N1, associadas a reduzida susceptibilidade *in vitro* ao oseltamivir, em doentes que, com base na informação notificada, não foram expostos ao oseltamivir. A extensão da redução da susceptibilidade ao oseltamivir e a prevalência destes vírus parecem variar sazonalmente e geograficamente.

#### *Tratamento da infecção por vírus influenza*

Oseltamivir é eficaz apenas contra a doença causada pelo vírus influenza. Desta forma, as análises estatísticas que são apresentadas realizaram-se unicamente com dados obtidos em doentes infectados por vírus influenza. Nos dados consolidados obtidos na população do ensaio de tratamento que incluiu doentes influenza positivos e negativos (ITT), a eficácia primária diminuiu proporcionalmente com o número de doentes influenza negativos. No conjunto da população dos estudos do tratamento, confirmou-se a presença de infecção por vírus influenza em 67 % (entre 46 % e 74 %) dos doentes recrutados. Nos doentes idosos, 64 % eram influenza-positivos e dos que apresentavam doença cardíaca e/ou respiratória crónica, 62 % eram influenza-positivos. Em todos os ensaios de fase III de tratamento, os doentes foram recrutados apenas durante um surto local de gripe.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: Os doentes eram elegíveis se se apresentassem até 36 horas após a manifestação dos sintomas, com febre  $\geq 37,8$  °C, acompanhada de pelo menos um sintoma do foro respiratório (tosse, sintomas nasais ou garganta inflamada) e pelo menos um sintoma sistémico (mialgia, arrepios/suores, mal-estar, fadiga ou cefaleias). Numa análise consolidada de todos os adultos e adolescentes influenza positivos (N = 2413) envolvidos nos ensaios de tratamento, o oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, diminuiu a duração média da infecção por vírus influenza em aproximadamente 1 dia, de 5,2 dias (IC de 95 % 4,9-5,5 dias) no grupo tratado com placebo, para 4,2 dias (IC de 95 % 4,0-4,4 dias:  $p \leq 0,0001$ ).

A proporção de doentes que desenvolveram complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratadas com antibióticos diminuiu de 12,7 % (135/1063) no grupo placebo, para 8,6 % (116/1350) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0012$ ).

Tratamento da gripe em populações de "alto risco": A duração média da doença causada pelo vírus influenza nos idosos ( $\geq 65$  anos) e nos indivíduos com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, tratados com oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, não diminuiu significativamente. A duração total de febre diminuiu 1 dia nos grupos tratados com oseltamivir. No idoso influenza positivo, o oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite), de 19 % (52/268) no grupo placebo para 12 % (29/250) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0156$ ).

Em doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, influenza positivos, a incidência combinada de complicações do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratada com antibióticos foi de 17 % (22/133) no grupo placebo e de 14 % (16/118) na população tratada com oseltamivir ( $p=0,5976$ ).

Tratamento da gripe na criança: Num ensaio realizado com crianças saudáveis (65 % influenza positivas), com idade entre 1 e 12 anos (idade média de 5,3 anos), com febre ( $\geq 37,8$  °C) acompanhada

de tosse ou coriza, 67 % dos doentes influenza positivos estavam infectados com influenza A e 33 % com influenza B. O tratamento com oseltamivir, iniciado nas 48 horas seguintes à manifestação dos sintomas, reduziu significativamente o tempo de duração da doença (definido como a recuperação simultânea de saúde e da actividade normal e o alívio da febre, tosse e coriza) em 1,5 dias (IC de 95 % 0,6 - 2,2 dias:  $p < 0,0001$ ), comparativamente com o placebo. O oseltamivir reduziu a incidência de otite aguda média de 26,5 % (53/200) no grupo tratado com placebo para 16 % (29/183) nas crianças tratadas com oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

Foi concluído um segundo ensaio em 334 crianças asmáticas, com idade entre os 6 e os 12 anos, das quais 53,6 % estavam influenza positivas. A duração média da doença não diminuiu significativamente no grupo tratado com oseltamivir. Por volta do dia 6 (o último dia de tratamento), FEV<sub>1</sub> tinha aumentado cerca de 10,8 % no grupo de tratamento com oseltamivir, comparativamente com 4,7 % no grupo placebo ( $p=0,0148$ ) nesta população.

Tratamento da infecção por vírus influenza B: Globalmente, 15 % da população influenza positiva estava infectada por influenza B, proporção que variou entre 1 e 33 % consoante o estudo. A duração média da doença em indivíduos infectados por influenza B não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento de cada estudo. Procedeu-se à reunião dos dados provenientes de 504 indivíduos infectados por influenza B em todos os estudos, a fim de serem analisados. O oseltamivir diminuiu o tempo decorrido até ao alívio de todos os sintomas em 0,7 dias (IC de 95 % 0,1 - 1,6 dias;  $p = 0,022$ ) e a duração da febre ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), tosse e coriza em um dia (IC de 95 % 0,4 - 1,7 dias;  $p < 0,001$ ), comparativamente com o placebo.

#### *Prevenção da gripe*

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe adquirida naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após a exposição em ambiente familiar e em dois estudos sazonais de prevenção. O parâmetro de eficácia primária para todos estes estudos foi a incidência de gripe confirmada por valores laboratoriais. Não se pode prever a virulência da epidemia de gripe, que varia de região para região e de época para época, pelo que o número de casos tratados necessário (NNT) para poder prevenir um caso de infecção por vírus influenza é variável.

Prevenção após a exposição: Num estudo realizado em indivíduos em contacto (12,6 % vacinados contra o vírus influenza) com um caso referenciado de gripe, iniciou-se o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, até 2 dias após a manifestação dos sintomas no caso referenciado, tendo este prosseguido durante sete dias. A gripe foi confirmada em 163 de 377 casos referenciados. O oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza clinicamente comprovada, ocorrida nos indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe, de 24/200 (12 %) no grupo placebo, para 2/205 (1 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 92 %, [IC 95 % 6- 16,  $p \leq 0,0001$ ]). O “número necessário para tratar” (NNT) em indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe foi de 10 (IC 95 % 9-12) e de 16 (95 % CI 15-19) entre toda a população (ITT), independentemente do estado da infecção no caso referenciado.

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe que ocorre naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após exposição, realizado em ambiente familiar, que incluiu adultos, adolescentes e crianças com idade entre os 1 e 12 anos, incluindo casos referenciados e contactos familiares. O principal parâmetro de eficácia para este estudo foi a incidência de gripe em ambiente familiar, confirmada laboratorialmente. A profilaxia com oseltamivir durou 10 dias. Na população total, houve uma redução da incidência de gripe em ambiente familiar, confirmada laboratorialmente, de 20% (27/136) no grupo que não fez prevenção para 7% (10/135) no grupo que fez prevenção (62,7% de redução, [IC 95% 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). Nos casos de infecção de gripe referenciados, em ambiente familiar, houve uma redução da incidência de gripe de 26% (23/89) no grupo que não fez prevenção para 11% (9/84) no grupo que fez prevenção (redução de 58,5 %, [IC 95% 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]). De acordo com a análise do subgrupo de crianças com idade entre 1 e 12 anos, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente entre as crianças foi significativamente reduzida de 19% (21/111) no grupo que não fez prevenção para 7% (7/104) no grupo que fez prevenção (redução de 64,4%, [CI 95% 15,8-85,0;  $p = 0,0188$ ]). Entre as crianças que, no início do estudo ainda não eliminavam o vírus, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente diminuiu de 21% (15/70) no grupo que não fez

prevenção para 4% (2/47) no grupo que fez prevenção (redução de 80,1%, [95% IC 22,0-94,9; p= 0,0206]). O NNT para a população pediátrica total foi de 9 (IC 95 % 7-24) e 8 (IC 95 % 6, limite superior não estimado) na população total (ITT) e nos contactos pediátricos dos casos infectados referenciados (ITTII), respectivamente.

*Prevenção durante uma epidemia de gripe na comunidade:* Numa análise consolidada de dados obtidos a partir de outros dois estudos realizados em adultos saudáveis não vacinados, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, administrado durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de doença gripal clinicamente comprovada de 25/519 (4,8 %) no grupo tratado com placebo, para 6/520 (1,2 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 76 %, [IC 95 % 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) durante um surto de gripe. O NNT neste estudo foi de 28 (IC 95 % 24-50).

Num ensaio realizado em idosos internados em lares, dos quais 80 % dos participantes no estudo tinham sido vacinados na época do ensaio, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de infecção por vírus influenza, clinicamente comprovada, de 12/272 (4,4 %) no grupo placebo, para 1/276 (0,4 %) no grupo tratado com oseltamivir (diminuição de 92 %, [IC 95 % 1,5 – 6,6; p=0,0015]). O NNT neste estudo foi de 25 (IC 95 % 23-62).

Não foram conduzidos estudos específicos relativos à redução do risco de complicações.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção*

O oseltamivir é prontamente absorvido a partir do tracto gastrointestinal após administração oral de fosfato de oseltamivir (pró-fármaco), sendo extensamente convertido pelas esterases, predominantemente hepáticas, no metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). Pelo menos 75 % de uma dose oral alcança a circulação sistémica sob a forma de metabolito activo. A exposição ao pró-fármaco é inferior a 5 % relativamente ao metabolito activo. As concentrações plasmáticas do pró-fármaco e do metabolito activo são proporcionais à dose e não são afectadas pela co-administração com alimentos.

### *Distribuição*

No Homem, o valor médio do volume de distribuição do carboxilato de oseltamivir, no estado de equilíbrio, é de aproximadamente 23 litros, um volume equivalente ao do fluido orgânico extracelular. Uma vez que a actividade da neuraminidase é extracelular, o carboxilato de oseltamivir distribui-se a todos os locais de disseminação do vírus influenza.

A ligação do carboxilato de oseltamivir às proteínas do plasma humano é negligenciável (aproximadamente 3 %).

### *Metabolismo*

O oseltamivir é extensamente convertido a carboxilato de oseltamivir por esterases localizadas predominantemente no fígado. Ensaios *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o metabolito activo, são um substrato ou um inibidor das principais isoformas do citocromo P450. Não foram identificados conjugados de fase 2 de qualquer dos compostos, *in vivo*.

### *Eliminação*

O oseltamivir absorvido é eliminado essencialmente (>90 %) pela conversão no carboxilato de oseltamivir. Este não sofre metabolização posterior sendo eliminado na urina. A concentração plasmática máxima do carboxilato de oseltamivir diminui com uma semi-vida de 6 a 10 horas, na maior parte dos indivíduos. O metabolito activo é eliminado totalmente por excreção renal. A depuração renal (18,8 l/h) excede a taxa de filtração glomerular (7,5 l/h), indicando a ocorrência de secreção tubular para além da filtração glomerular. Menos de 20 % de uma dose oral radio-marcada é eliminada nas fezes.

### *Compromisso renal*

A administração de 100 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias, a doentes com graus diversos de compromisso renal, demonstrou que a exposição ao carboxilato de oseltamivir



é inversamente proporcional ao agravamento da função renal. Para estabelecimento da posologia ver secção 4.2.

#### *Compromisso hepático*

Os estudos *in vitro* permitiram concluir que não se espera que a exposição ao oseltamivir aumente de forma significativa, nem que a exposição ao metabolito activo diminua significativamente, no doente com compromisso hepático (ver secção 4.2).

#### *Idosos*

No estado de equilíbrio, a exposição ao metabolito activo foi 25 a 35 % maior no idoso (com idade entre 65 e 78 anos), comparativamente com a observada em adultos com menos de 65 anos de idade, submetidos a tratamento com doses comparáveis de oseltamivir. Os valores do tempo de semi-vida observados no idoso foram semelhantes aos observados no adulto jovem. Com base na exposição e tolerabilidade ao fármaco, não é necessário o ajuste da dose no doente idoso, a não ser que haja evidência de compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secção 4.2).

#### *Crianças*

A farmacocinética do oseltamivir foi avaliada em ensaios de farmacocinética de dose única, realizados em crianças com idade entre 1 e 16 anos. Estudaram-se os parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas num reduzido número de crianças envolvidas num ensaio de eficácia clínica. As crianças mais jovens eliminaram mais depressa o pró-fármaco e o seu metabolito activo do que os adultos, o que resultou numa menor exposição para uma determinada dose expressa em mg/kg. Doses de 2 mg/kg originam exposição ao carboxilato de oseltamivir comparável à alcançada no adulto, tratado com uma única dose de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). A farmacocinética do oseltamivir em crianças com mais de 12 anos de idade é semelhante à observada no adulto.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos revelam a inexistência de um perigo especial para o Homem, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade por dose repetida e de genotoxicidade. Os resultados de estudos convencionais de carcinogenicidade em roedores indicaram uma tendência para um aumento dose-dependente da incidência de alguns tumores típicos das estirpes utilizadas. Considerando as margens de exposição, em relação à exposição esperada no Homem, esta tendência não altera a relação benefício-risco do Tamiflu nas indicações aprovadas.

Os estudos de teratologia foram realizados no rato e no coelho, com doses até 1500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal. Um estudo da fertilidade no rato, com doses até 1500 mg/kg/dia mostrou a inexistência de efeitos adversos em qualquer dos sexos. Em estudos realizados no rato, no período pré e pós-natal, verificou-se atraso no parto, com 1500 mg/kg/dia: a margem de segurança entre a exposição no Homem e a maior das doses desprovidas de efeito (500 mg/kg/dia), no rato, é de 480 vezes para o oseltamivir e de 44 vezes para o metabolito activo, respectivamente. A exposição fetal no rato e no coelho foi aproximadamente 15 a 20 % da materna.

Na fêmea de rato em lactação, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Desconhece-se se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano, mas a extrapolação dos dados obtidos no animal fornecem uma estimativa de 0,01 mg/dia e de 0,3 mg/dia para cada um dos compostos, respectivamente.

Observou-se um potencial para sensibilização cutânea ao oseltamivir num teste de "maximização" realizado na cobaia. Aproximadamente 50 % dos animais tratados com a substância activa não formulada mostraram eritema após provocação dos animais induzidos. Detectou-se irritação ocular reversível no coelho.

Num ensaio com duração de 2 semanas em ratos lactentes, com uma dose única de 1000 mg de fosfato de oseltamivir/kg, em crias com 7 dias de idade, resultou em morte associada a uma exposição excepcionalmente elevada ao pró-fármaco. No entanto, para 2000 mg/kg, em crias lactentes de 14 dias de idade, não se verificou morte nem outros efeitos significativos. Não ocorreram efeitos adversos

para 500 mg/kg/dia, administrados entre 7 e 21 dias após o parto. Num estudo de administração de dose única realizado em ratos com 7, 14 e 24 dias de idade, a dose de 1000 mg/kg originou exposições de pró-fármaco no cérebro que foram, respectivamente, 1500, 650 e 2 vezes superiores à exposição encontrada no cérebro do rato adulto (rato com 42 dias de idade).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

*Núcleo da cápsula:*

Amido pré-gelificado (proveniente de amido de milho)

Talco

Povidona

Croscarmelose sódica

Fumarato sódico de estearilo

*Invólucro capsular:*

Gelatina

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Dióxido de titânio (E171)

*Tinta de impressão:*

Goma Laca

Dióxido de titânio (E171)

Azul alimentar nº 1 (indigotina E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma caixa contém 10 cápsulas em blister triplex (PVC/PE/PVDC, termocolado com película de alumínio)

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de Junho de 2002  
Data da última renovação: 20 de Junho de 2007

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamiflu 12 mg/ml pó para suspensão oral.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de pó para suspensão oral contém fosfato de oseltamivir equivalente a 30 mg de oseltamivir. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 12 mg de oseltamivir. Um frasco de suspensão reconstituída (75 ml) contém 900 mg de substância activa (oseltamivir).

Um frasco de 30 g de Tamiflu pó para suspensão oral contém 25,713 g de sorbitol. Uma dose de 45 mg de oseltamivir administrada duas vezes fornece 2,6 g de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral

O pó é um granulado ou um granulado aglomerado de cor branca a amarelo claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### *Tratamento da gripe*

Em doentes com idade igual ou superior a um ano, que apresentem sintomas típicos de gripe, durante um surto de vírus da gripe. Foi demonstrada a eficácia quando o tratamento é iniciado nos dois dias seguintes à primeira manifestação dos sintomas. Esta indicação é baseada em estudos clínicos de gripe adquirida naturalmente, em que a infecção predominante foi causada por vírus influenza A (ver secção 5.1)

#### *Prevenção da gripe*

- Prevenção após exposição em indivíduos com idade igual ou superior a um ano, depois de um contacto com um caso de gripe diagnosticado clinicamente, durante um surto de vírus da gripe.
- A utilização correcta de Tamiflu na prevenção da gripe deve ser determinada, caso a caso, tendo em conta as circunstâncias e as necessidades de protecção da população. Em situações excepcionais (por exemplo, no caso das estirpes do vírus em circulação não coincidirem com as que constituem a vacina, ou no caso de uma situação pandémica) deve considerar-se a prevenção sazonal nos indivíduos com idade igual ou superior a um ano.

#### Tamiflu não é um substituto da vacinação contra a gripe.

O uso de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ser determinado com base nas recomendações oficiais. As decisões relativas à utilização de fármacos antivíricos para o tratamento e prevenção devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus influenza em circulação e o impacto da doença em diferentes áreas geográficas e populações de doentes.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Tamiflu cápsulas e Tamiflu suspensão são formulações bioequivalentes. Doses de 75 mg podem ser administradas sob a forma de:

- uma cápsula de 75 mg ou

- uma cápsula de 30 mg mais uma cápsula de 45 mg ou
- uma dose de 30 mg de suspensão mais uma dose de 45 mg de suspensão.

Os adultos, adolescentes ou crianças (> 40 kg) que sejam capazes de engolir as cápsulas podem receber doses adequadas de Tamiflu cápsulas.

Tamiflu não é recomendado em crianças com idade inferior a 1 ano, uma vez que os dados sobre eficácia e segurança são insuficientes (ver secção 5.3).

#### *Tratamento da gripe*

O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos 2 primeiros dias seguintes ao aparecimento dos sintomas de gripe.

No adolescente (com idade entre os 13 e os 17 anos) e no adulto e: A dose oral recomendada é de 75 mg de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Na criança com mais de 1 ano de idade e na criança dos 2 aos 12 anos de idade: A dose recomendada de Tamiflu suspensão oral está indicada na tabela seguinte. Em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão, estão disponíveis cápsulas de 30 mg e de 45 mg de Tamiflu.

Recomendam-se os seguintes regimes posológicos, ajustados ao peso:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 5 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, duas vezes por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, duas vezes por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, duas vezes por dia
> 40 kg	75 mg, duas vezes por dia

É fornecido, na embalagem, um dispositivo de administração oral graduado para 30 mg, 45 mg e 60 mg para proceder à aferição da dose. Para que a dose administrada seja a correcta, deve utilizar-se exclusivamente o dispositivo de administração oral fornecido na embalagem.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem receber tratamento na posologia recomendada para o adulto, com cápsulas de 75 mg duas vezes por dia, durante 5 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão oral.

#### *Prevenção da gripe*

##### Prevenção após a exposição

Nos adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e nos adultos: a dose recomendada para a prevenção da gripe, após contacto próximo com um indivíduo infectado, é de 75 mg, uma vez por dia, durante pelo menos 10 dias. O tratamento deve ser iniciado, assim que possível, nos dois dias seguintes à exposição a um indivíduo infectado.

Nas crianças com mais de 1 ano de idade e crianças dos 2 aos 12 anos de idade: Em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão, estão disponíveis cápsulas de 30 mg e de 45 mg de Tamiflu.

A dose de Tamiflu recomendada para a prevenção após a exposição é:

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 10 dias</b>
≤ 15 kg	30 mg, uma vez por dia
> 15 kg a 23 kg	45 mg, uma vez por dia
> 23 kg a 40 kg	60 mg, uma vez por dia
> 40 kg	75 mg, uma vez por dia

É fornecido, na embalagem, um dispositivo de administração oral graduado para 30 mg, 45 mg e 60 mg para proceder à aferição da dose. Para que a dose administrada seja a correcta, deve utilizar-se exclusivamente o dispositivo de administração oral fornecido na embalagem.

Recomenda-se que o pó para suspensão oral de Tamiflu seja reconstituído pelo farmacêutico antes de ser dispensado ao doente (ver secção 6.6).

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem fazer prevenção com uma cápsula de 75 mg, uma vez por dia, durante 10 dias, em alternativa à dose recomendada de Tamiflu suspensão.

#### Prevenção durante um surto de gripe na comunidade

A dose recomendada para a prevenção durante um surto de gripe é de 75 mg de oseltamivir, uma vez por dia, durante um período de até 6 semanas.

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose, terapêutica ou profiláctica, em doentes com disfunção hepática. Não se realizaram estudos em doentes pediátricos com afecção hepática.

##### *Compromisso renal*

**Tratamento da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave. Na tabela seguinte apresentam-se, em pormenor, as doses recomendadas.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para tratamento</b>
>30 (ml/min)	75 mg, duas vezes por dia
>10 a ≤30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia ou 30 mg de suspensão, duas vezes por dia, ou cápsulas de 30 mg, duas vezes por dia
≤10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

**Prevenção da gripe:** Recomenda-se o ajuste da dose em adultos com compromisso renal grave, conforme indicado na tabela seguinte.

<b>Depuração da creatinina</b>	<b>Dose recomendada para prevenção</b>
>30 (ml/min)	75 mg, uma vez por dia
>10 a ≤30 (ml/min)	75 mg, de dois em dois dias ou 30 mg de suspensão, uma vez por dia, ou cápsulas de 30 mg, uma vez por dia
≤10 (ml/min)	Não se recomenda
Doentes em diálise	Não se recomenda

#### *Idosos*

Não é necessário o ajuste da dose a não ser que haja evidência de compromisso renal grave.

#### *Crianças*

Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Oseltamivir é eficaz apenas contra doenças causadas por vírus influenza. Não há indícios da eficácia do oseltamivir em qualquer doença causada por outros agentes que não os vírus influenza.

A segurança e eficácia do oseltamivir no tratamento e prevenção da gripe em crianças com menos de um ano de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.3).

Não há informações disponíveis, relativas à segurança e eficácia do oseltamivir, obtidas em doentes com situações clínicas suficientemente graves ou instáveis para serem considerados em risco eminente de hospitalização.

Não foram estabelecidas nem a segurança nem a eficácia do oseltamivir, no tratamento ou na prevenção da gripe em doentes imunodeprimidos.

A eficácia do oseltamivir no tratamento de doentes com doença cardíaca e/ou doença respiratória crónicas não foi estabelecida. Não foi observada diferença na incidência de complicações, nesta população, entre os grupos de tratamento e de placebo (ver secção 5.1).

O Tamiflu não é um substituto da vacina contra a gripe. A utilização de Tamiflu não pode afectar a avaliação dos indivíduos para a vacinação anual contra a gripe. A protecção contra a gripe persiste apenas durante a administração do Tamiflu. Tamiflu deve ser utilizado no tratamento e na prevenção da gripe apenas quando dados epidemiológicos fiáveis indiquem a existência de um surto de gripe.

#### *Compromisso renal grave*

Recomenda-se o ajuste da dose, de tratamento ou prevenção, no adulto com compromisso renal grave. Não existem dados clínicos suficientes disponíveis nas crianças com compromisso renal, que permitam fazer qualquer recomendação de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

Este medicamento contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As propriedades farmacocinéticas do oseltamivir, tais como a reduzida ligação às proteínas e o metabolismo independente dos sistemas de metabolização com intervenção do CYP450 e da glucuronidase (ver secção 5.2), sugerem que é improvável a ocorrência de interacções medicamentosas clinicamente relevantes, por estes mecanismos.

Não é necessário o ajuste da dose quando o fármaco é co-administrado com o probenecide, em doentes com função renal normal. A co-administração de probenecide, um inibidor potente da via aniónica da secreção tubular renal, resulta num aumento da exposição ao metabolito activo do oseltamivir de aproximadamente duas vezes.

O oseltamivir não tem qualquer interacção cinética com a amoxicilina, que é eliminada pela mesma via, o que sugere uma reduzida interacção do oseltamivir com esta via de eliminação. É improvável a ocorrência de interacções medicamentosas clinicamente importantes que envolvam a competição para a secreção tubular renal, devido às margens de segurança conhecidas para a maior parte destas substâncias, às características de eliminação do metabolito activo (filtração glomerular e secreção tubular aniónica) e à capacidade de excreção destas vias. No entanto, deve tomar-se cuidado ao prescrever oseltamivir a indivíduos que estejam a tomar fármacos com estreita margem terapêutica, excretados pela mesma via (como por exemplo clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Não se observaram interacções farmacocinéticas entre o oseltamivir ou os seus principais metabolitos ao co-administrar oseltamivir e paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina ou anti-ácidos (hidróxidos de magnésio e alumínio e carbonatos de cálcio).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de oseltamivir na mulher grávida. Estudos no animal não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal (ver secção 5.3). O oseltamivir não deverá ser utilizado durante a gravidez a não ser que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o feto.

No rato fêmea lactante, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Não se sabe se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano. O oseltamivir só deverá ser utilizado durante o aleitamento se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o bebé amamentado.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tamiflu não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança global de Tamiflu é baseado nos dados de ensaios clínicos de mais de 2107 doentes adultos e 1032 doentes pediátricos em tratamento da gripe, e nos dados de mais de 2914 doentes adultos e 99 doentes pediátricos que receberam Tamiflu para a prevenção da gripe. Nos adultos, as reacções adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente foram vômitos e náuseas, nos estudos de tratamento, e náuseas e cefaleia, nos estudos de prevenção. A maioria dessas RAMs foi notificada numa única ocasião, quer no primeiro quer no segundo dia de tratamento, e resolveu-se espontaneamente em 1-2 dias. Nas crianças, a reacção adversa medicamentosa notificada mais frequentemente foram vômitos.

As RAMs apresentadas nas tabelas abaixo pertencem às seguintes classes: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ), Frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito raro ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As RAMs são incluídas na classe adequada das tabelas, de acordo com a análise agrupada de ensaios clínicos. As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Tratamento e prevenção da gripe em adultos e adolescentes:

#### **Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$ no grupo oseltamivir) em Estudos de Investigação de Tamiflu no Tratamento e Prevenção da Gripe em Adultos e Adolescentes, ou Através de Vigilância Pós-Comercialização.**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infecções e infestações</b>				
<i>Frequente:</i>				
Bronquite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquite aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecções das vias respiratórias superiores	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>				
<i>Pouco frequente:</i>				
Alucinação <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
<i>Muito frequente:</i>				
Cefaleia	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frequente:</i>				
Insónia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Pouco frequente:</i>				
Convulsão <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %



Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reação Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Prevenção	
	Oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg, uma vez por dia (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i> Vertigens	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i> Tosse Rinorreia	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i> Náuseas <sup>b,c</sup> <i>Frequente:</i> Vómitos <sup>c</sup> Dor abdominal Diarreia Dispepsia	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Pouco frequente:</i> Dermatite <sup>a</sup> Erupção cutânea <sup>a</sup> Urticária <sup>a</sup> Eczema <sup>a</sup>	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
<b>Perturbações gerais</b> <i>Frequente:</i> Tonturas Fadiga Dor	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

<sup>a</sup> Estes são acontecimentos identificados durante a vigilância pós-comercialização. Estes também foram notificados nos estudos clínicos agrupados, com a incidência apresentada na tabela acima.

<sup>b</sup> Indivíduos que apresentaram apenas náuseas; exclui os indivíduos que sentiram náuseas associadas a vômitos.

<sup>c</sup> A diferença entre os grupos tratados com placebo e com oseltamivir foi estatisticamente significativa.

#### Tratamento e prevenção da gripe nas crianças:

A tabela abaixo apresenta as RAMs notificadas mais frequentemente em ensaios clínicos pediátricos.

**Reacções Adversas Medicamentosas Mais Frequentes ( $\geq 1\%$  no grupo oseltamivir nos estudos de tratamento e  $\geq 10\%$  no grupo oseltamivir no estudo de profilaxia) em Crianças**

Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <i>Classe de Frequência</i> Reacção Adversa Medicamentosa	Percentagem de Doentes que Apresentaram a RAM			
	Tratamento		Tratamento	Prevenção <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg, duas vezes por dia (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infecções e infestações</b> <i>Frequente:</i>				
Pneumonia	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite média	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> <i>Frequente:</i>				
Linfadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequente:</i>				
Asma (incluindo agravada)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequente:</i>				
Vómitos	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarreia	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Frequente:</i>				
Náuseas	3 %	4 %	6 %	4 %
Dor abdominal	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Afecções oculares</b> <i>Frequente:</i>				
Conjuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b> <i>Frequente:</i>				
Afecções do ouvido <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Afecções da membrana do tímpano	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Frequente:</i>				
Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> O estudo de prevenção não continha um braço de placebo, ou seja, foi um estudo não controlado.

<sup>b</sup> Dose unitária = dose baseada no peso (ver secção 4.2).

<sup>c</sup> Os doentes apresentaram dor de ouvidos.

Em geral, o perfil de acontecimentos adversos em crianças com asma brônquica pré-existente foi qualitativamente semelhante ao das crianças saudáveis.

Dados adicionais de vigilância pós-comercialização relativos a reacções adversas medicamentosas graves seleccionadas:

*Doenças do sistema imunitário*

Frequência desconhecida: reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafilácticas/anafilactóides.

### *Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso*

Frequência desconhecida: a gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Em doentes com gripe que se encontravam a receber Tamiflu, ocorreram notificações pós-comercialização de convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática accidental ou consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em doentes pediátricos e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

### *Afecções oculares*

Frequência desconhecida: perturbação visual.

### *Cardiopatias*

Frequência desconhecida: arritmia cardíaca.

### *Doenças gastrointestinais*

Frequência desconhecida: hemorragia gastrointestinal e colite hemorrágica.

### *Afecções hepatobiliares*

Frequência desconhecida: alterações do sistema hepatobiliar, incluindo hepatite e enzimas hepáticas aumentadas, em doentes com doença tipo gripe. Estes casos incluem hepatite fulminante/insuficiência hepática fatais.

### *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

Frequência desconhecida: reacções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e edema angioneurótico.

### Informação adicional sobre populações especiais:

Não houve diferenças clinicamente relevantes na população de segurança dos indivíduos idosos que receberam oseltamivir ou placebo, em comparação com a população de adultos com idade até 65 anos.

O perfil de acontecimentos adversos em adolescentes e doentes com doença cardíaca e/ou respiratória crónica foi qualitativamente semelhante ao dos jovens adultos saudáveis.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há qualquer experiência de sobredosagem, embora se preveja que as manifestações de uma sobredosagem aguda sejam náuseas acompanhadas, ou não, de vômitos e tonturas. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, os doentes devem interromper o tratamento. Não se conhece nenhum antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico. Código ATC: J05AH02

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). O metabolito activo é um inibidor selectivo, das enzimas neuraminidase do vírus influenza, que são

glicoproteínas que se encontram na superfície do virião. A actividade da neuraminidase viral é importante quer para a entrada do vírus nas células não infectadas quer para a libertação das partículas virais recentemente formadas em células infectadas e para a posterior disseminação de vírus infecciosos no organismo.

O carboxilato de oseltamivir inibe as neuraminidasas dos vírus influenza A e B, *in vitro*. O fosfato de oseltamivir inibe a infecção pelo vírus influenza e a replicação *in vitro*. O oseltamivir, administrado por via oral, inibe a replicação dos vírus influenza A e B e a sua patogenicidade *in vivo*, em modelos animais da infecção pelo influenza, para exposições antivirais semelhantes às alcançadas no Homem com 75 mg, duas vezes por dia.

A actividade antivírica do oseltamivir foi apoiada por estudos de infecção experimental com vírus influenza A e B, realizados em voluntários saudáveis.

Os valores de  $CI_{50}$  da enzima neuraminidase para o oseltamivir, para vírus influenza A isolado clinicamente variaram entre 0,1 nM a 1,3 nM. Para o vírus influenza B o valor foi de 2,6 nM. Em ensaios publicados, foram observados valores mais elevados de  $CI_{50}$ , até um valor médio de 8,5 nM, para o vírus influenza B.

#### *Sensibilidade reduzida da neuraminidase viral*

Em estudos clínicos conduzidos até à data, não tem havido evidência da emergência de resistência medicamentosa associada à utilização de Tamiflu, nomeadamente em estudos após exposição (7 dias), estudos após exposição em grupos familiares (10 dias) e estudos de prevenção (42 dias) sazonal de gripe.

O risco de emergência de vírus influenza com susceptibilidade reduzida ou franca resistência ao oseltamivir foi examinado durante estudos clínicos promovidos pela Roche. Todos os doentes foram portadores de vírus resistentes ao oseltamivir transitoriamente, eliminaram o vírus normalmente e não manifestaram deterioração clínica.

População de Doentes	Doentes com Mutações de Resistência (%)	
	Fenotipagem *	Genotipagem e Fenotipagem *
Adultos e adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Crianças (1-12 anos)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

\* A genotipagem completa não foi realizada em todos os estudos.

A taxa de emergência de resistência pode ser mais elevada nos grupos de idade mais jovem e em doentes imunossuprimidos. Foram encontradas mutações nas neuraminidasas N1 e N2 em vírus resistentes ao oseltamivir isolados de doentes tratados com oseltamivir e em estirpes laboratoriais de vírus influenza resistentes ao oseltamivir. As mutações de resistência têm tendência para serem específicas no subtipo viral (incluindo as encontradas nas variantes H5N1).

Foram detectadas mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza A/H1N1, associadas a reduzida susceptibilidade *in vitro* ao oseltamivir, em doentes que, com base na informação notificada, não foram expostos ao oseltamivir. A extensão da redução da susceptibilidade ao oseltamivir e a prevalência destes vírus parecem variar sazonalmente e geograficamente.

#### *Tratamento da infecção por vírus influenza*

O oseltamivir é eficaz apenas contra a doença causada pelo vírus influenza. As análises estatísticas que são apresentadas realizaram-se unicamente com dados obtidos nos doentes infectados por vírus influenza. Nos dados consolidados obtidos na população do ensaio de tratamento que incluiu doentes influenza positivos e negativos (ITT), a eficácia primária diminuiu proporcionalmente com o número de doentes influenza-negativos. No conjunto da população dos estudos do tratamento, confirmou-se a presença de infecção por vírus influenza em 67 % (entre 46 % e 74 %) dos doentes recrutados. Nos doentes idosos, 64 % eram influenza-positivos e dos que apresentavam doença cardíaca e/ou respiratória crónica, 62 % eram influenza-positivos. Em todos os ensaios de fase III de tratamento, os doentes foram recrutados apenas durante um surto local de gripe.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos: Os doentes eram elegíveis se se apresentassem até 36 horas após a manifestação dos sintomas, com febre  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , acompanhada de pelo menos um sintoma do foro respiratório (tosse, sintomas nasais ou garganta inflamada) e pelo menos um sintoma sistémico (mialgia, arrepios/suores, mal-estar, fadiga ou cefaleias). Numa análise consolidada de todos os adultos e adolescentes influenza positivos (N = 2413) envolvidos nos ensaios de tratamento mostrou que o oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, diminuiu a duração média da infecção por vírus influenza em aproximadamente 1 dia, de 5,2 dias (IC de 95 % 4,9-5,5 dias) no grupo tratado com placebo, para 4,2 dias (IC de 95 % 4,0-4,4 dias;  $p \leq 0,0001$ ).

A proporção de doentes que desenvolveram complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) tratadas com antibióticos diminuiu de 12,7 % (135/1063) no grupo placebo, para 8,6 % (116/1350) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0012$ ).

Tratamento da gripe em populações de "alto risco": A duração média da doença causada pelo vírus influenza nos idosos ( $\geq 65$  anos) e nos indivíduos com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas, tratados com oseltamivir 75 mg, duas vezes por dia, durante 5 dias, não diminuiu significativamente. A duração total de febre diminuiu 1 dia nos grupos tratados com oseltamivir. No idoso influenza positivo, o oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de complicações especificadas do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite) que obrigaram ao tratamento com antibióticos, de 19 % (52/268) no grupo placebo para 12 % (29/250) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,0156$ ).

Em doentes influenza positivos com doença cardíaca e/ou respiratória crónicas a incidência combinada de complicações do tracto respiratório inferior (principalmente bronquite), tratadas com antibióticos, foi de 17 % no grupo placebo e de 14 % (16/118) na população tratada com oseltamivir ( $p = 0,5976$ ).

Tratamento da gripe na criança: Num estudo em crianças saudáveis (65 % influenza positivas), com idade entre 1 e 12 anos (idade média de 5,3 anos), com febre ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) acompanhada de tosse ou coriza, 67 % dos doentes influenza positivos, estavam infectados com influenza A e 33 % com influenza B. O tratamento com oseltamivir, iniciado nas 48 horas seguintes à manifestação dos sintomas, reduziu significativamente a duração da doença (definida como a recuperação simultânea de saúde e da actividade normal e o alívio da febre, tosse e coriza) em 1,5 dias (IC de 95 % 0,6 - 2,2 dias;  $p < 0,0001$ ), comparativamente com o placebo. O oseltamivir reduziu a incidência de otite média aguda de 26,5 % (53/200) no grupo tratado com placebo para 16 % (29/183) nas crianças tratadas com oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

Foi concluído um segundo ensaio em 334 crianças asmáticas, com idade entre os 6 e os 12 anos, das quais 53,6 % estavam influenza positivas. A duração média da doença diminuiu significativamente no grupo tratado com oseltamivir. Por volta do dia 6 (o último dia de tratamento), FEV<sub>1</sub> tinha aumentado cerca de 10,8 % no grupo de tratamento com oseltamivir, comparativamente com 4,7 % no grupo placebo ( $p = 0,0148$ ) nesta população.

Tratamento da infecção por vírus influenza B: Globalmente, 15 % da população influenza positiva estava infectada por influenza B, proporção que variou entre 1 e 33 % consoante o estudo. A duração média da doença em indivíduos infectados por influenza B não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento de cada estudo. Procedeu-se à reunião dos dados provenientes de 504 indivíduos infectados por influenza B em todos os estudos, a fim de serem analisados. O oseltamivir diminuiu o tempo decorrido até ao alívio de todos os sintomas em 0,7 dias (IC de 95 % 0,1 - 1,6 dias;  $p = 0,022$ ) e a duração da febre ( $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), tosse e coriza em um dia (IC de 95 % 0,4 - 1,7 dias;  $p < 0,001$ ), comparativamente com o placebo.

#### Prevenção da gripe

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe naturalmente adquirida foi demonstrada num estudo de prevenção após a exposição em ambiente familiar e em 2 estudos sazonais de prevenção. O parâmetro de eficácia primária para todos estes estudos foi a incidência de gripe confirmada por valores laboratoriais. Não se pode prever a virulência da epidemia de gripe, que varia de região para

região e de época para época, pelo que o número de casos tratados necessário (NNT) para poder prevenir um caso de infeção por vírus influenza é variável.

Prevenção após a exposição: Num estudo realizado em indivíduos em contacto (12,6 % vacinados contra a gripe) com um caso referenciado de gripe, iniciou-se o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, até 2 dias após a manifestação dos sintomas no caso referenciado, tendo este prosseguido durante sete dias. A gripe foi confirmada em 163 de 377 casos referenciados. O oseltamivir diminuiu significativamente a incidência de infeção por vírus influenza clinicamente comprovada, ocorrida nos indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe, de 24/200 (12 %) no grupo placebo, para 2/205 (1 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 92 %, [IC 95 % 6- 16;  $p \leq 0,0001$ ]). O “número necessário para tratar” (NNT) em indivíduos em contacto com casos confirmados de gripe foi de 10 (IC 95 % 9-12) e de 16 (95 % CI 15-19) entre toda a população (ITT), independentemente do estado da infeção no caso referenciado.

A eficácia do oseltamivir na prevenção da gripe que ocorre naturalmente foi demonstrada num estudo de prevenção após exposição, realizado em ambiente familiar, que incluiu adultos, adolescentes e crianças com idade entre 1 e 12 anos, incluindo casos referenciados e contactos familiares. O principal parâmetro de eficácia para este estudo foi a incidência de gripe em ambiente familiar, confirmada laboratorialmente. A profilaxia com oseltamivir durou 10 dias. Na população total, houve uma redução da incidência de gripe em ambiente familiar confirmada laboratorialmente de 20% (27/136) no grupo que não fez prevenção para 7% (10/135) no grupo que fez prevenção (62,7% de redução, [IC 95% 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). Nos casos de infeção de gripe referenciados, em ambiente familiar, houve uma redução da incidência de gripe de 26% (23/89) no grupo que não fez prevenção para 11% (9/84) no grupo que fez prevenção (redução de 58,5 %, [IC 95% 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]). De acordo com a análise do subgrupo de crianças com idade entre 1 e 12 anos, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente entre as crianças foi significativamente reduzida de 19% (21/111) no grupo que não fez prevenção para 7% (7/104) no grupo que fez prevenção (redução de 64,4%, [CI 95% 15,8-85,0;  $p = 0,0188$ ]). Entre as crianças que, no início do estudo ainda não eliminavam o vírus, a incidência de gripe confirmada laboratorialmente diminuiu de 21% (15/70) no grupo que não fez prevenção para 4% (2/47) no grupo que fez prevenção (redução de 80,1%, [95% IC 22,0-94,9;  $p = 0,0206$ ]). O NNT para a população pediátrica total foi de 9 (IC 95 % 7-24) e 8 (IC 95 % 6, limite superior não estimado) na população total (ITT) e nos contactos pediátricos dos casos infectados referenciados (ITTII), respectivamente.

Prevenção durante uma epidemia de gripe na comunidade: Numa análise consolidada de dados obtidos a partir de outros dois estudos realizados em adultos saudáveis não vacinados, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, administrado durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de doença gripal clinicamente comprovada de 25/519 (4,8 %) no grupo tratado com placebo, para 6/520 (1,2 %) no grupo tratado com oseltamivir (redução de 76 %, [IC 95 % 1,6 – 5,7;  $p = 0,0006$ ]) durante um surto de gripe. O NNT neste estudo foi de 28 (IC 95 % 24-50).

Num ensaio realizado em idosos internados em lares, dos quais 80 % dos participantes no estudo tinham sido vacinados na época do ensaio, o oseltamivir 75 mg, uma vez por dia, durante 6 semanas, diminuiu significativamente a incidência de infeção por vírus influenza clinicamente comprovada, de 12/272 (4,4 %) no grupo placebo, para 1/276 (0,4 %) no grupo tratado com oseltamivir (diminuição de 92 % [IC 95 % 1,5 – 6,6;  $p = 0,0015$ ]). O NNT neste estudo foi de 25 (IC 95 % 23-62).

Não foram conduzidos estudos específicos relativos à redução do risco de complicações.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção*

O oseltamivir é prontamente absorvido a partir do tracto gastrointestinal após administração oral de fosfato de oseltamivir (pró-fármaco), sendo extensamente convertido pelas esterases, predominantemente hepáticas, no metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). Pelo menos 75 % de uma dose oral alcança a circulação sistémica sob a forma de metabolito activo. A exposição ao pró-fármaco é inferior a 5 % relativamente ao metabolito activo. As concentrações plasmáticas do pró-

fármaco e do metabolito activo são proporcionais à dose e não são afectadas pela co-administração com alimentos.

#### *Distribuição*

No Homem, o valor médio do volume de distribuição do carboxilato de oseltamivir, no estado de equilíbrio, é de aproximadamente 23 litros, um volume equivalente ao do fluido orgânico extracelular. Uma vez que a actividade da neuraminidase é extracelular, o carboxilato de oseltamivir distribui-se a todos os locais de disseminação do vírus influenza.

A ligação do carboxilato de oseltamivir às proteínas do plasma humano é negligenciável (aproximadamente 3 %).

#### *Metabolismo*

O oseltamivir é extensamente convertido a carboxilato de oseltamivir por esterases localizadas predominantemente no fígado. Ensaio *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o metabolito activo, são um substrato ou um inibidor das principais isoformas do citocromo P450. Não foram identificados conjugados de fase 2 de qualquer dos compostos, *in vivo*.

#### *Eliminação*

O oseltamivir absorvido é eliminado essencialmente (> 90 %) pela conversão no carboxilato de oseltamivir. Este não sofre metabolização posterior sendo eliminado na urina. A concentração plasmática máxima do carboxilato de oseltamivir diminui com uma semi-vida de 6 a 10 horas, na maior parte dos indivíduos. O metabolito activo é eliminado totalmente por excreção renal. A depuração renal (18,8 l/h) excede a taxa de filtração glomerular (7,5 l/h), indicando a ocorrência de secreção tubular para além da filtração glomerular. Menos de 20 % de uma dose oral radio-marcada é eliminada nas fezes.

#### *Compromisso renal*

A administração de 100 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes por dia, durante 5 dias, a doentes com graus diversos de compromisso renal, demonstrou que a exposição ao carboxilato de oseltamivir é inversamente proporcional ao agravamento da função renal. Para estabelecimento da posologia ver secção 4.2.

#### *Compromisso hepático*

Os estudos *in vitro* permitiram concluir que não se espera que a exposição ao oseltamivir aumente de forma significativa, nem que a exposição ao metabolito activo diminua significativamente, no doente com compromisso hepático (ver secção 4.2).

#### *Idosos*

No estado de equilíbrio, a exposição ao metabolito activo foi 25 a 35 % maior no idoso (com idade entre 65 e 78 anos), comparativamente com a observada em adultos com menos de 65 anos de idade, submetidos a tratamento com doses comparáveis de oseltamivir. Os valores do tempo de semi-vida observados no idoso foram semelhantes aos observados no adulto jovem. Com base na exposição e tolerabilidade ao fármaco, não é necessário o ajuste da dose no doente idoso, a não ser que haja evidência de compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secção 4.2).

#### *Crianças*

A farmacocinética do oseltamivir foi avaliada em ensaios de farmacocinética de dose única, realizados em crianças com idade entre 1 e 16 anos. Estudaram-se os parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas num reduzido número de crianças envolvidas num ensaio da eficácia clínica. As crianças mais jovens eliminaram mais depressa o pró-fármaco e o seu metabolito activo do que os adultos, o que resultou numa menor exposição para uma determinada dose expressa em mg/kg. Doses de 2 mg/kg originam exposição ao carboxilato de oseltamivir comparável à alcançada no adulto, tratado com uma única dose de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). A farmacocinética do oseltamivir em crianças com mais de 12 anos de idade é semelhante à observada no adulto.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos revelam a inexistência de um perigo especial para o Homem, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade por dose repetida e de genotoxicidade. Os resultados de estudos convencionais de carcinogenicidade em roedores indicaram uma tendência para um aumento dose-dependente da incidência de alguns tumores típicos das estirpes utilizadas. Considerando as margens de exposição, em relação à exposição esperada no Homem, esta tendência não altera a relação benefício-risco do Tamiflu nas indicações aprovadas.

Os estudos de teratologia foram realizados no rato e no coelho, com doses até 1500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal. Um estudo da fertilidade no rato, com doses até 1500 mg/kg/dia mostrou a inexistência de efeitos adversos em qualquer dos sexos. Em estudos realizados no rato, no período pré e pós-natal, verificou-se atraso no parto, com 1500 mg/kg/dia: a margem de segurança entre a exposição no Homem e a maior das doses desprovidas de efeito (500 mg/kg/dia), no rato, é de 480 vezes para o oseltamivir e de 44 vezes para o metabolito activo, respectivamente. A exposição fetal no rato e no coelho foi aproximadamente 15 a 20 % da materna.

Na fêmea de rato em lactação, o oseltamivir e o metabolito activo são excretados no leite. Desconhece-se se o oseltamivir ou o metabolito activo são excretados no leite humano, mas a extrapolação dos dados obtidos no animal fornecem uma estimativa de 0,01 mg/dia e de 0,3 mg/dia para cada um dos compostos, respectivamente.

Observou-se um potencial para sensibilização cutânea ao oseltamivir num teste de "maximização" realizado na cobaia. Aproximadamente 50 % dos animais tratados com a substância activa não formulada mostraram eritema após provocação dos animais induzidos. Detectou-se irritação ocular reversível no coelho.

Num ensaio com duração de 2 semanas em ratos lactentes, com uma dose única de 1000 mg de fosfato de oseltamivir/kg, em crias com 7 dias de idade, resultou em morte associada a uma exposição excepcionalmente elevada ao pró-fármaco. No entanto, para 2000 mg/kg, em crias lactentes de 14 dias de idade, não se verificou morte nem outros efeitos significativos. Não ocorreram efeitos adversos para 500 mg/kg/dia, administrados entre 7 e 21 dias após o parto. Num estudo de administração de dose única realizado em ratos com 7, 14 e 24 dias de idade, a dose de 1000 mg/kg originou exposições de pró-fármaco no cérebro que foram, respectivamente, 1500, 650 e 2 vezes superiores à exposição encontrada no cérebro do rato adulto (rato com 42 dias de idade).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

*Pó para suspensão oral:*

Sorbitol (E420)

Dihidrogeno citrato de sódio (E331[a])

Goma xantana (E415)

Benzoato de sódio (E211)

Sacarina sódica (E954)

Dióxido de titânio (E171)

Aroma tuti-fruti (incluindo maltodextrinas [milho], propilenoglicol, goma arábica E414 e aromatizantes idênticos aos naturais [composto essencialmente por aroma de banana, ananás e pêssego]).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável



### **6.3 Prazo de validade**

2 anos para o pó para suspensão oral.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Pó: Não conservar acima de 30°C.

Após reconstituição, a suspensão pode ser conservada durante 10 dias à temperatura ambiente (não acima dos 25°C) ou durante 17 dias no frigorífico (2°C-8°C).

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem contendo um frasco de vidro âmbar de 100 ml (com fecho roscado de plástico resistente à abertura por crianças) com 30 g de pó para suspensão oral, adaptador de plástico, dispositivo de plástico para administração oral e um copo medida de plástico. Após reconstituição com 52 ml de água, o volume utilizável de suspensão oral permite retirar um total de 10 doses de 75 mg de oseltamivir.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Recomenda-se que Tamiflu suspensão oral seja reconstituído pelo farmacêutico antes da dispensa ao doente.

#### **Preparação da suspensão oral**

1. Bater suavemente e várias vezes o frasco fechado para desprender o pó.
2. Medir 52 ml de água, enchendo o copo medida até ao nível indicado (copo medida incluído na caixa).
3. Adicionar os 52 ml de água ao frasco, voltar a fechar o frasco e agitar bem o frasco fechado durante 15 segundos.
4. Retirar a tampa e empurrar o adaptador ajustando-o à abertura do frasco.
5. Fechar bem o frasco com a tampa (sobre o adaptador do frasco). Esta acção assegurará a montagem apropriada do adaptador à abertura do frasco.

Após a reconstituição, a suspensão de Tamiflu pó para suspensão oral será opaca e de cor branca a ligeiramente amarelada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de Junho de 2002

Data da última renovação: 20 Junho 2007

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível a Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO  
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da AIM continuará a submeter anualmente RPS (“*Data Lock Point*” 21 Setembro) excepto se houver outra indicação por parte da CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o Plano de Gestão de Risco (PGM) actualizado deve ser submetido em simultâneo com o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Adicionalmente, deve submeter-se um PGR actualizado:

- Quando é recebida nova informação que possa ter impacto nas Especificações de Segurança, Plano de Farmacovigilância ou actividades de minimização de risco actuais.
- No prazo de 60 dias após a concretização de um acontecimento importante (farmacovigilância ou minimização de risco).
- A pedido da EMEA.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 30 mg  
cápsulas  
Oseltamivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir correspondente a 30 mg de oseltamivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tamiflu 30 mg



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blisters**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 30 mg cápsulas  
Oseltamivir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 45 mg  
cápsulas  
Oseltamivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir correspondente a 45 mg de oseltamivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tamiflu 45 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blisters**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 45 mg cápsulas  
Oseltamivir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 75 mg  
cápsulas  
Oseltamivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém fosfato de oseltamivir correspondente a 75 mg de oseltamivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tamiflu 75 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blisters**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 75 mg cápsulas  
Oseltamivir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tamiflu 12 mg/ml pó para suspensão oral  
Oseltamivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ACTIVA(S)**

1 frasco com 30 g de pó para suspensão oral contém 900 mg de oseltamivir. O volume final do frasco, após a reconstituição com 52 ml de água, é de 75 ml. Cada ml de suspensão contém 12 mg de oseltamivir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém ainda sorbitol e benzoato de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco  
Contém ainda 1 adaptador de plástico para o frasco, 1 copo medida de plástico (52 ml) e 1 dispositivo de plástico para administração oral.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral após reconstituição  
Agite bem o frasco antes de utilizar  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar, bem como o modo de preparação

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó: Não conservar acima de 30°C

Após reconstituição, a suspensão pode ser conservada durante 10 dias à temperatura ambiente (não acima dos 25°C) ou durante 17 dias no frigorífico (2°C-8°C)

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/222/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tamiflu

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Tamiflu 12 mg/ml pó para suspensão oral  
Oseltamivir

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral após reconstituição  
Agite bem o frasco antes de utilizar  
Leia atentamente o folheto informativo antes de utilizar, bem como o modo de preparação

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém ainda sorbitol e benzoato de sódio

**7. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**8. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó: Não conservar acima de 30°C  
Após reconstituição, a suspensão pode ser conservada durante 10 dias à temperatura ambiente (não acima dos 25°C) ou durante 17 dias no frigorífico (2°C-8°C)

**9. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Tamiflu 30 mg, cápsulas**

**Tamiflu 45 mg, cápsulas**

Oseltamivir

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Tamiflu e para que é utilizado
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Como tomar Tamiflu
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tamiflu
6. Outras informações

## **1. O QUE É TAMIFLU E PARA QUE É UTILIZADO**

- Tamiflu é-lhe prescrito para tratar ou prevenir a gripe.
- Tamiflu pertence a um grupo de medicamentos designados por "inibidores da neuraminidase". Estes medicamentos impedem o vírus influenza de se disseminar no organismo, ajudando deste modo a prevenir ou diminuir a intensidade dos sintomas da infecção pelo vírus influenza.
- A gripe é uma infecção causada pelo vírus influenza. Os sinais (sintomas) da gripe incluem o aparecimento súbito de febre ( $>37,8$  °C), tosse, nariz entupido ou a "pingar", dor de cabeça, dor muscular e, por vezes, intensa fadiga. Estes sintomas podem também ser causados por infecções que não as causadas por vírus influenza. A verdadeira gripe ocorre apenas durante surtos anuais (epidemias), em situações em que os vírus influenza estão disseminados na comunidade. Fora do período das epidemias, estes sintomas serão causados principalmente por um tipo diferente de infecção ou doença.

## **2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU**

### **Não tome Tamiflu**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao oseltamivir ou a qualquer do outro componente de Tamiflu.

### **Tome especial cuidado com Tamiflu**

Antes de tomar Tamiflu certifique-se que o seu médico sabe se:

- é alérgico a outros medicamentos
- tem doenças renais.

### **Ao tomar Tamiflu com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tamiflu pode ser tomado com paracetamol, ibuprofeno ou ácido acetilsalicílico (Aspirina). Não se espera que Tamiflu altere o efeito de qualquer outro medicamento.

### **Existem interações com a vacina da gripe?**

**Tamiflu não é um substituto da vacina da gripe.** Tamiflu não altera a eficácia da vacina da gripe. O seu médico pode prescrever-lhe Tamiflu, mesmo que já tenha sido vacinado contra a gripe.

### **Ao tomar Tamiflu com alimentos e bebidas**

Tome Tamiflu com água. Pode tomar Tamiflu com ou sem alimentos, embora se recomende que tome Tamiflu com alimentos para diminuir a probabilidade de sentir enjoado (com náuseas ou vômitos).

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Desconhecem-se os possíveis efeitos do Tamiflu no bebé em gestação. Se estiver grávida, se pensar que está grávida ou se estiver a tentar engravidar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

Desconhecem-se os efeitos no bebé amamentado. Se estiver a amamentar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tamiflu não influencia, ou tem uma influência reduzida, na sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. COMO TOMAR TAMIFLU**

Tome Tamiflu sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome Tamiflu logo que lhe for receitado, por que isto ajudará a abrandar a disseminação do vírus influenza no organismo.

Deve engolir as cápsulas de Tamiflu inteiras com água. Não esmague nem mastigue as cápsulas de Tamiflu.

A dose habitual é:

### ***Tratamento***

Adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e adultos:

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas por adultos e adolescentes em alternativa às cápsulas de 75 mg.

Para o tratamento da gripe tome uma cápsula de 30 mg e uma cápsula de 45 mg logo que lhe for prescrito e depois tome uma cápsula de 30 mg e uma cápsula de 45 mg duas vezes por dia (habitualmente é conveniente tomar uma cápsula de 30 mg e uma cápsula de 45 mg de manhã e uma cápsula de 30 mg e uma cápsula de 45 mg à noite, durante cinco dias). É importante que conclua o ciclo de 5 dias de tratamento, mesmo que rapidamente se comece a sentir melhor.

Crianças com idade igual ou superior a 1 ano e crianças dos 2 aos 12 anos de idade: em substituição das cápsulas pode utilizar-se a suspensão.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem tomar a dose de 75 mg de Tamiflu cápsulas, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Deve ser dada à criança, a quantidade de cápsulas prescrita pelo médico.

A dose habitual para o tratamento da gripe na criança depende do peso corporal da criança (ver a tabela seguinte):

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 5 dias (Tratamento)</b>
Menor ou igual a 15 kg	30 mg, duas vezes por dia
Mais de 15 kg e até 23 kg	45 mg, duas vezes por dia
Mais de 23 kg e até 40 kg	60 mg, duas vezes por dia
Mais de 40 kg	75 mg, duas vezes por dia (a dose de 75 mg é composta por uma dose de 30 mg mais uma dose de 45 mg)

### ***Prevenção***

Tamiflu também pode ser utilizado na prevenção da gripe, após contacto com alguém infectado, como por exemplo familiares

#### Adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e adultos:

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas por adultos e adolescentes em alternativa às cápsulas de 75 mg.

Tamiflu deverá ser tomado uma vez por dia, durante 10 dias, de preferência de manhã com o pequeno-almoço.

Crianças com idade igual ou superior a 1 ano e crianças dos 2 aos 12 anos de idade: pode utilizar-se Tamiflu suspensão em vez das cápsulas.

A dose habitual para a prevenção de gripe em crianças depende do peso corporal das crianças (ver tabela seguinte):

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 10 dias (Prevenção)</b>
Menor ou igual a 15 kg	30 mg, uma vez por dia
Mais de 15 kg e até 23 kg	45 mg, uma vez por dia
Mais de 23 kg e até 40 kg	60 mg, uma vez por dia
Mais de 40 kg	75 mg, uma vez por dia (a dose de 75 mg é composta por uma dose de 30 mg mais uma dose de 45 mg)

No caso de Tamiflu lhe ser prescrito para a prevenção da gripe, o seu médico dir-lhe-á por quanto tempo o deverá tomar.

### **Se tomar mais Tamiflu do que deveria**

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Tamiflu**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Tamiflu**

Não surgem efeitos secundários quando pára de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico. Se deixar de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico, podem tornar a surgir os sintomas da gripe.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os todos os medicamentos, Tamiflu pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

#### - **Efeitos secundários frequentes do Tamiflu**

Os efeitos secundários mais frequentes do Tamiflu são náuseas, vômitos, diarreia, dor de estômago e dor de cabeça. Estes efeitos secundários ocorrem na sua maior parte apenas depois da primeira dose do medicamento e irão geralmente desaparecer com a continuação do tratamento. A frequência destes efeitos diminui se o medicamento for tomado com alimentos.

#### - **Efeitos secundários menos frequentes do Tamiflu**

##### **Adultos e adolescentes (crianças com idade igual ou superior a 13 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são plenitude abdominal superior, hemorragia no tracto gastrointestinal, bronquite, infecção das vias respiratórias superiores, tonturas, cansaço, dificuldade em dormir, reacções cutâneas, alterações da função hepática moderadas a graves, perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

A gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Durante o tratamento com Tamiflu, foram notificados acontecimentos como convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática acidental, em algumas situações com consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em crianças e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

##### **Crianças (com idade entre 1 e 12 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são inflamação do ouvido, inflamação dos pulmões, sinusite, bronquite, agravamento da asma pré-existente, hemorragia do nariz, afecções dos ouvidos, inflamação da pele, inchaço dos nódulos linfáticos, conjuntivite, perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

***Se você ou o seu filho se sentirem frequentemente enjoados, deve informar o seu médico. Também deve informar o seu médico se os sintomas de gripe se agravarem ou se a febre se mantiver.***

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR TAMIFLU**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Tamiflu após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister após VAL e EXP, respectivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não existem instruções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.



## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Tamiflu

- A substância activa é o fosfato de oseltamivir (30 mg e 45 mg de oseltamivir em cada cápsula).
- Os outros componentes são:  
conteúdo das cápsulas de 30 mg e de 45 mg: amido de milho pré-gelificado, talco, povidona, croscarmelose sódica e fumarato sódico de estearilo.  
invólucro capsular, cápsulas de 30 mg: gelatina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171)  
invólucro capsular, cápsulas de 45 mg: gelatina, óxido de ferro negro (E172) e dióxido de titânio (E171)  
tinta de impressão, cápsulas de 30 mg e de 45 mg: goma laca (E904), dióxido de titânio (E171) e azul alimentar nº 1 (indigotina - E132).

### Qual o aspecto de Tamiflu e conteúdo da embalagem

A cápsula de 30 mg de Tamiflu consiste num corpo amarelo claro opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa amarelo claro opaco, com a inscrição "30 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

A cápsula de 45 mg de Tamiflu consiste num corpo cinzento opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa cinzento opaco, com a inscrição "45 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

Tamiflu 30 mg e 45 mg cápsulas está disponível em embalagens blister de 10 cápsulas.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 608 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Tamiflu 75 mg, cápsulas Oseltamivir

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Tamiflu e para que é utilizado
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Como tomar Tamiflu
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tamiflu
6. Outras informações

#### **1. O QUE É TAMIFLU E PARA QUE É UTILIZADO**

- Tamiflu é-lhe prescrito para tratar ou prevenir a gripe.
- Tamiflu pertence a um grupo de medicamentos designados por "inibidores da neuraminidase". Estes medicamentos impedem o vírus influenza de se disseminar no organismo, ajudando deste modo a prevenir ou diminuir a intensidade dos sintomas da infecção pelo vírus influenza.
- A gripe é uma infecção causada pelo vírus influenza. Os sinais (sintomas) da gripe incluem o aparecimento súbito de febre (>37,8 °C), tosse, nariz entupido ou a "pingar", dor de cabeça, dor muscular e, por vezes, intensa fadiga. Estes sintomas podem também ser causados por infecções que não as causadas por vírus influenza. A verdadeira gripe ocorre apenas durante surtos anuais (epidemias), em situações em que os vírus influenza estão disseminados na comunidade. Fora do período das epidemias, estes sintomas serão causados principalmente por um tipo diferente de infecção ou doença.

#### **2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU**

##### **Não tome Tamiflu**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao oseltamivir ou a qualquer do outro componente de Tamiflu.

##### **Tome especial cuidado com Tamiflu**

Antes de tomar Tamiflu certifique-se que o seu médico sabe se:

- é alérgico a outros medicamentos
- tem doenças renais.

##### **Ao tomar Tamiflu com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tamiflu pode ser tomado com paracetamol, ibuprofeno ou ácido acetilsalicílico (Aspirina). Não se espera que Tamiflu altere o efeito de qualquer outro medicamento.

### **Existem interacções com a vacina da gripe?**

**Tamiflu não é um substituto da vacina da gripe.** Tamiflu não altera a eficácia da vacina da gripe. O seu médico pode prescrever-lhe Tamiflu, mesmo que já tenha sido vacinado contra a gripe.

### **Ao tomar Tamiflu com alimentos e bebidas**

Tome Tamiflu com água. Pode tomar Tamiflu com ou sem alimentos, embora se recomende que tome Tamiflu com alimentos para diminuir a probabilidade de sentir enjoado (com náuseas ou vômitos).

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Desconhecem-se os possíveis efeitos do Tamiflu no bebé em gestação. Se estiver grávida, se pensar que está grávida ou se estiver a tentar engravidar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

Desconhecem-se os efeitos no bebé amamentado. Se estiver a amamentar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tamiflu não influencia, ou tem uma influência reduzida, na sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. COMO TOMAR TAMIFLU**

Tome Tamiflu sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome Tamiflu logo que lhe for receitado, por que isto ajudará a abrandar a disseminação do vírus influenza no organismo.

Deve engolir as cápsulas de Tamiflu inteiras com água. Não esmague nem mastigue as cápsulas de Tamiflu.

A dose habitual é:

### ***Tratamento***

**Adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e adultos:** Para o tratamento da gripe tome uma cápsula logo que lhe for prescrito e depois tome uma cápsula duas vezes por dia (habitualmente é conveniente tomar uma cápsula de manhã e outra à noite, durante cinco dias). É importante que conclua o ciclo de 5 dias de tratamento, mesmo que rapidamente se comece a sentir melhor.

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas por adultos e adolescentes em alternativa às cápsulas de 75 mg.

**Crianças com idade igual ou superior a 1 ano e crianças dos 2 aos 12 anos de idade:** em alternativa pode utilizar-se a suspensão ou as cápsulas de 30 mg e de 45 mg.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem tomar cápsulas de 75 mg de Tamiflu, duas vezes por dia, durante 5 dias.

### ***Prevenção***

Tamiflu também pode ser utilizado na prevenção da gripe, após contacto com alguém infectado, como por exemplo familiares

**Adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e adultos:** Quando utilizado para a prevenção da gripe, Tamiflu deverá ser tomado uma vez por dia, durante 10 dias, de preferência de manhã com o pequeno-almoço.

Crianças com idade igual ou superior a 1 ano e crianças dos 2 aos 12 anos de idade: em alternativa, pode utilizar-se Tamiflu suspensão ou as cápsulas de 30 mg e de 45 mg.

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas, podem tomar cápsulas de 75 mg de Tamiflu, uma vez por dia, durante 10 dias.

No caso de Tamiflu lhe ser prescrito para a prevenção da gripe, o seu médico dir-lhe-á por quanto tempo o deverá tomar.

### **Se tomar mais Tamiflu do que deveria**

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Tamiflu**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Tamiflu**

Não surgem efeitos secundários quando pára de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico. Se deixar de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico, podem tornar a surgir os sintomas da gripe.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Tamiflu pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **- Efeitos secundários frequentes do Tamiflu**

Os efeitos secundários mais frequentes do Tamiflu são náuseas, vômitos, diarreia, dor de estômago e dor de cabeça. Estes efeitos secundários ocorrem na sua maior parte apenas depois da primeira dose do medicamento e irão geralmente desaparecer com a continuação do tratamento. A frequência destes efeitos diminui se o medicamento for tomado com alimentos.

### **- Efeitos secundários menos frequentes do Tamiflu**

#### **Adultos e adolescentes (crianças com idade igual ou superior a 13 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são plenitude abdominal superior, hemorragia no tracto gastrointestinal, bronquite, infecção das vias respiratórias superiores, tonturas, cansaço, dificuldade em dormir, reacções cutâneas, alterações da função hepática moderadas a graves, perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

A gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Durante o tratamento com Tamiflu, foram notificados acontecimentos como convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática acidental, em algumas situações com consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em crianças e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais

acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

### **Crianças (com idade entre 1 e 12 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são inflamação do ouvido, inflamação dos pulmões, sinusite, bronquite, agravamento da asma pré-existente, hemorragia do nariz, afecções dos ouvidos, inflamação da pele, inchaço dos nódulos linfáticos, conjuntivite, perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

***Se você ou o seu filho se sentirem frequentemente enjoados, deve informar o seu médico. Também deve informar o seu médico se os sintomas de gripe se agravarem ou se a febre se mantiver.***

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR TAMIFLU**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Tamiflu após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister após VAL e EXP, respectivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não existem instruções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Tamiflu**

- A substância activa é o fosfato de oseltamivir (75 mg de oseltamivir em cada cápsula).
- Os outros componentes são:  
conteúdo da cápsula: amido de milho pré-gelificado, talco, povidona, croscarmelose sódica e fumarato sódico de estearilo.  
invólucro capsular: gelatina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171)  
tinta de impressão: goma laca (E904), dióxido de titânio (E171) e azul alimentar nº 1 (indigotina - E132).

### **Qual o aspecto de Tamiflu e conteúdo da embalagem**

A cápsula de Tamiflu consiste num corpo cinzento opaco, com a inscrição "ROCHE" e tampa amarelo claro opaco, com a inscrição "75 mg". As inscrições impressas são de cor azul.

Tamiflu 75 mg cápsulas está disponível em embalagens blister de 10 cápsulas.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 608 18 88

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

### **Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

### **Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.



## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Tamiflu 12 mg/ml pó para suspensão oral Oseltamivir

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Tamiflu e para que é utilizado
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Como tomar Tamiflu
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tamiflu
6. Outras informações

### **1. O QUE É TAMIFLU E PARA QUE É UTILIZADO**

- Tamiflu é-lhe prescrito para tratar ou prevenir a gripe.
- Tamiflu pertence a um grupo de medicamentos designados por "inibidores da neuraminidase". Estes medicamentos impedem o vírus influenza de se disseminar no organismo, ajudando deste modo a prevenir ou diminuir a intensidade dos sintomas da infecção pelo vírus influenza.
- A gripe é uma infecção causada pelo vírus influenza. Os sinais (sintomas) da gripe incluem o aparecimento súbito de febre ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ), tosse, nariz entupido ou a "pingar", dor de cabeça, dor muscular e, muitas vezes, intensa fadiga. Estes sintomas podem também ser causados por infecções que não as causadas por vírus influenza. A verdadeira gripe ocorre apenas durante surtos anuais (epidemias), em situações em que os vírus influenza estão disseminados na comunidade. Fora do período das epidemias, estes sintomas serão principalmente causados por um tipo diferente de infecção ou doença.

### **2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU**

#### **Não tome Tamiflu**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao oseltamivir ou a qualquer outro componente de Tamiflu.

#### **Tome especial cuidado com Tamiflu**

Antes de tomar Tamiflu certifique-se que o seu médico sabe se:

- é alérgico a outros medicamentos
- tem doenças renais

Se o seu médico o informou que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

#### **Ao tomar Tamiflu com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Tamiflu pode ser tomado com paracetamol, ibuprofeno ou ácido acetilsalicílico (Aspirina). Não se espera que Tamiflu altere o efeito de qualquer outro medicamento.

### **Existem interações com a vacina da gripe?**

**Tamiflu não é um substituto da vacina da gripe.** Tamiflu não altera a eficácia da vacina da gripe. O seu médico pode prescrever-lhe Tamiflu, mesmo que já tenha sido vacinado contra a gripe.

### **Ao tomar Tamiflu com alimentos e bebidas**

Pode tomar Tamiflu suspensão oral com ou sem alimentos, embora se recomende que tome Tamiflu com alimentos para diminuir a probabilidade de se sentir enjoado (com náuseas ou vômitos). Também o pode tomar com água.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Desconhecem-se os possíveis efeitos do Tamiflu no bebé em gestação. Se estiver grávida, se pensar que está grávida ou se estiver a tentar engravidar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

Desconhecem-se os efeitos no bebé amamentado. Se estiver a amamentar, deve informar o seu médico, para que este possa decidir se deve ou não tomar Tamiflu.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tamiflu não influencia, ou tem uma influência reduzida, na sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Tamiflu**

Antes de tomar Tamiflu, assegure-se que o seu médico sabe se tem intolerância hereditária à frutose. Este medicamento contém sorbitol que é uma forma de frutose.

## **3. COMO TOMAR TAMIFLU**

Tome Tamiflu sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome Tamiflu logo que lhe for receitado, porque isto ajudará a abrandar a disseminação do vírus influenza no organismo.

A dose habitual é:

### **Qual a quantidade de Tamiflu que deve ser dada às crianças com idade igual ou superior a 1 ano e crianças dos 2 aos 12 anos de idade**

#### ***Tratamento***

Deve dar ao seu filho a quantidade de suspensão oral prescrita pelo médico.

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas em alternativa à suspensão.

A dose habitual para o tratamento da gripe na criança depende do peso da criança (ver a tabela seguinte):

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 5 dias</b>
Igual ou menos de 15 kg	30 mg, duas vezes por dia
Mais de 15 kg e até 23 kg	45 mg, duas vezes por dia
Mais de 23 kg e até 40 kg	60 mg, duas vezes por dia
Mais de 40 kg	75 mg, duas vezes por dia (a dose de 75 mg é composta por uma dose de 30 mg mais uma dose de 45 mg)

### **Prevenção**

Tamiflu também pode ser utilizado na prevenção da gripe, após contacto com alguém infectado, como por exemplo familiares.

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas em alternativa à suspensão.

Tamiflu deverá ser tomado uma vez por dia, durante 10 dias, de preferência de manhã, com o pequeno-almoço.

A dose habitual para a prevenção de gripe em crianças depende do peso corporal da criança (ver tabela seguinte):

<b>Peso corporal</b>	<b>Dose recomendada durante 10 dias (Prevenção)</b>
Menor ou igual a 15 kg	30 mg uma vez por dia
Mais de 15 kg e até 23 kg	45 mg uma vez por dia
Mais de 23 kg e até 40 kg	60 mg uma vez por dia
Mais de 40 kg	75 mg uma vez por dia (a dose de 75 mg é composta por uma dose de 30 mg mais uma dose de 45 mg)

Crianças com peso superior a 40 kg e capazes de engolir cápsulas podem tomar cápsulas de 75 mg de Tamiflu uma vez por dia, durante 10 dias.

No caso de Tamiflu lhe ser prescrito para a prevenção da gripe, o seu médico dir-lhe-á por quanto tempo o deverá tomar.

### **Qual a quantidade de Tamiflu que deve ser dada a adolescentes (com idade entre os 13 e os 17 anos) e adultos**

Pode utilizar-se a suspensão em vez das cápsulas nos adultos e nos adolescentes.

As cápsulas de 30 mg e de 45 mg podem ser utilizadas em alternativa à suspensão.

### **Tratamento**

Habitualmente o médico prescreverá uma dose de 75 mg de Tamiflu, duas vezes por dia, durante 5 dias.

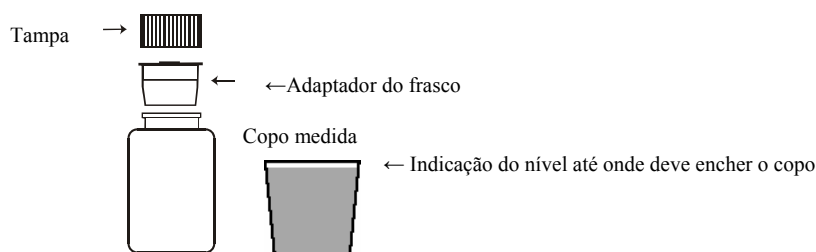
### **Prevenção**

Habitualmente o médico prescreverá uma dose de 75 mg de Tamiflu, uma vez por dia, durante 10 dias. O seu médico dir-lhe-á por quanto tempo o deverá tomar.

*Uma única dose de 75 mg de Tamiflu equivale a duas doses da suspensão: uma dose de 30 mg mais uma dose de 45 mg.*

#### **a) COMO PREPARAR A SUSPENSÃO ORAL:**

*O farmacêutico pode ter preparado a suspensão oral antes de lhe dispensar o medicamento. No entanto, se isso não tiver acontecido, pode fazê-lo sozinho com facilidade. **Só é preciso preparar a suspensão uma vez**, no início do tratamento. Depois de a ter preparado, tudo o que tem que fazer é agitar bem a suspensão e retirar a dose recomendada.*



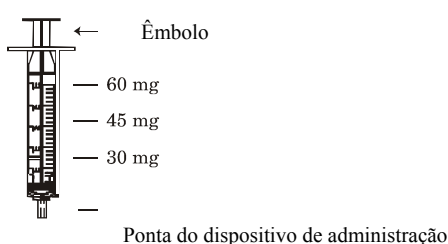
**Figura 1**

1. Bata suavemente e várias vezes o frasco fechado para desprender o pó.
2. Meça 52 ml de água, enchendo o copo medida até ao nível indicado (copo medida incluído na caixa). **Deve utilizar sempre 52 ml de água**, independentemente da dose que estiver a tomar.
3. Adicione os 52 ml de água ao frasco, volte a fechar o frasco e agite bem o frasco fechado 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). Esta acção assegurará a montagem apropriada do adaptador à abertura do frasco.

**b) COMO MEDIR A QUANTIDADE CORRECTA DE SUSPENSÃO?**

**Agite bem a suspensão oral de Tamiflu antes de usar!**

Dispositivo de administração



**Figura 2**

**Figura 3**

**Como medir a quantidade correcta de suspensão?**

1. Agite bem o frasco fechado de Tamiflu suspensão oral antes da sua utilização.
2. Segure o dispositivo de administração (ver a figura 2). Empurre completamente o êmbolo na direcção da ponta do dispositivo de administração. Deve utilizar-se sempre o dispositivo de administração que é fornecido na embalagem do medicamento para medir a dose correcta.
3. Retire a tampa do frasco da suspensão oral.
4. Insira a ponta do dispositivo de administração no adaptador do frasco.
5. Vire tudo (frasco e dispositivo de administração) para baixo (ver a figura 3).
6. Puxe lentamente o êmbolo para fora até à graduação correspondente à dose pretendida.
7. Vire tudo para cima.
8. Retire lentamente o dispositivo de administração do frasco.
9. Empurre o êmbolo do dispositivo de administração para depositar a suspensão directamente na boca. Engula o medicamento. Pode beber ou comer depois de tomar o medicamento.
10. Imediatamente após a administração, separe os dois componentes do dispositivo de administração e lave-os com água potável corrente.

**Se tomar mais Tamiflu do que deveria**

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Tamiflu**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Tamiflu**

Não surgem efeitos secundários quando pára de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico. Se deixar de tomar Tamiflu antes do período de tempo aconselhado pelo seu médico, podem tornar a surgir os sintomas da gripe.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Tamiflu pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **- Efeitos secundários frequentes do Tamiflu**

Os efeitos secundários mais frequentes do Tamiflu são náuseas, vômitos, diarreia, dor de estômago e dor de cabeça. Estes efeitos secundários ocorrem na sua maior parte apenas depois da primeira dose do medicamento e irão geralmente desaparecer com a continuação do tratamento. A frequência destes efeitos diminui se o medicamento for tomado com alimentos.

### **- Efeitos secundários menos frequentes do Tamiflu**

#### **Adultos e adolescentes (crianças com idade igual ou superior a 13 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são plenitude abdominal superior, hemorragia no tracto gastrointestinal, bronquite, infecção das vias respiratórias superiores, tonturas, cansaço, dificuldade em dormir, reacções cutâneas, alterações da função hepática moderadas a graves, perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

A gripe pode ser associada a uma variedade de sintomas neurológicos e comportamentais que podem incluir acontecimentos como alucinações, delirium, e comportamento anormal, em alguns casos resultando em consequências fatais. Estes acontecimentos podem ocorrer no contexto duma encefalite ou encefalopatia, mas podem ocorrer sem doença grave evidente.

Durante o tratamento com Tamiflu, foram notificados acontecimentos como convulsões e delirium (incluindo sintomas como nível de consciência alterado, confusão, comportamento anormal, ideias delirantes, alucinações, agitação, ansiedade, pesadelos), resultando, em muito poucos casos, em lesão traumática accidental, em algumas situações com consequências fatais. Estes acontecimentos foram notificados principalmente em crianças e adolescentes e tiveram frequentemente um início repentino e resolução rápida. A contribuição de Tamiflu para estes acontecimentos é desconhecida. Tais acontecimentos neuropsiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a tomar Tamiflu.

#### **Crianças (com idade entre 1 e 12 anos)**

Outros efeitos secundários menos frequentes, que também podem ser causados pela gripe, são inflamação do ouvido, inflamação dos pulmões, sinusite, bronquite, agravamento da asma pré-existente, hemorragia do nariz, afecções dos ouvidos, inflamação da pele, inchaço dos nódulos linfáticos, conjuntivite perturbações visuais e anomalias do ritmo cardíaco.

***Se você ou o seu filho se sentirem frequentemente enjoados, deve informar o seu médico. Também deve informar o seu médico se os sintomas de gripe se agravarem ou se a febre se mantiver.***

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR TAMIFLU**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Tamiflu pó para suspensão oral após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Pó: Não conservar acima de 30°C.

Após reconstituição, a suspensão pode ser conservada durante 10 dias à temperatura ambiente (não acima dos 25°C) e durante 17 dias no frigorífico (2°C-8°C).

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Tamiflu**

- A substância activa é o fosfato de oseltamivir (12 mg/ml de oseltamivir após reconstituição).
- Os outros componentes são: sorbitol (E420), dihidrogeno citrato de sódio (E331[a]), goma xantana (E415), benzoato de sódio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titânio (E171) e aroma.

### **Qual o aspecto de Tamiflu e conteúdo da embalagem**

O pó é um granulado ou um granulado aglomerado de cor branca a amarelo claro.

Tamiflu 12 mg/ml de pó para suspensão oral está disponível em frascos de 30 g de pó para misturar com 52 ml de água.

A caixa contém ainda 1 copo medida de plástico (52 ml), 1 adaptador de plástico para o frasco (para facilitar a transferência do medicamento para o dispositivo de administração) e um dispositivo de plástico para administração oral (para administrar a quantidade correcta de medicamento por via oral). No dispositivo para administração oral existem graduações de 30 mg, 45 mg e 60 mg do medicamento (ver as figuras 1 e 2, em cima).

Para pormenores sobre como preparar a suspensão oral e como medir e tomar o medicamento, leia a Secção 3 – “Como tomar Tamiflu”.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 608 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.