GRIPXIA®

fosfato de oseltamivir

Cápsulas duras

30 mg, 45 mg e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

DESTINAÇÃO COMERCIAL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIPXIA®
fosfato de oseltamivir

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 10 cápsulas de 30 mg, 45 mg ou 75 mg.

USO ORAL
USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsulas de 30 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 39,411 mg
(equivalente a 30 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo).

Cada cápsula de 45 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 59,117 mg
(equivalente a 45 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina e dióxido de titânio).

Cada cápsulas de 75 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 98,528 mg
(equivalente a 75 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Gripxia® (fosfato de oseltamivir) é indicado para tratamento e profilaxia de gripe em adultos e crianças com idade superior a 1 ano.
Gripxia® não substitui a vacina contra a gripe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia clínica desse medicamento foi demonstrada em estudos de infecção experimental em humanos e em estudos clínicos fase III, com gripe adquirida naturalmente.
Em estudos com gripe adquirida natural e experimentalmente, o tratamento com fosfato de oseltamivir não prejudica a resposta humoral normal. Não é esperado que o tratamento com esse medicamento afete a resposta dos anticorpos à vacina de vírus inativado [5,12].

Estudos com gripe adquirida naturalmente
Tratamento da gripe em adultos
Em estudos clínicos fase III, realizados na estação da gripe, em 1997 – 1998, no hemisfério Norte, os pacientes foram tratados com fosfato de oseltamivir por até 40 horas após o aparecimento dos sintomas. Nesses estudos, 97% dos pacientes estavam infectados pelo vírus *influenza* A, e 3% pelo vírus *influenza* B. O tratamento com esse medicamento

reduziu significativamente a duração dos sinais e dos sintomas clinicamente significativos da gripe em 32 horas. A gravidade da doença em pacientes com gripe confirmada laboratorialmente, recebendo fosfato de oseltamivir, também foi reduzida em 38%, quando comparada ao placebo. Além disso, esse medicamento reduziu a incidência de complicações tratadas com antibioticoterapia, associadas à gripe em adultos jovens saudáveis sem nenhuma outra doença, em, aproximadamente, 50%. Essas complicações incluem bronquite, pneumonia, sinusite e otite média. Nesses estudos clínicos fase III, ficou constatada a eficácia também em relação aos objetivos secundários dos estudos, relacionados à atividade antiviral, tanto na redução da duração da disseminação do vírus, quanto na redução da área sob a curva dos títulos virais.[3]

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

Tratamento da gripe em crianças [8,19]

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

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

Tratamento da gripe em pacientes imunocomprometidos (crianças, adolescentes e adultos)

Um estudo randomizado, duplo cego, para avaliar a segurança e caracterizar os efeitos do oseltamivir sobre o desenvolvimento do vírus *influenza* resistente (análise primária) em pacientes adultos imunocomprometidos infectados pelo *influenza*, incluiu 151 pacientes adultos, 7 adolescentes, e 9 crianças avaliáveis quanto à eficácia de oseltamivir (análise secundária, sem poder estatístico).[14] O estudo incluiu pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS), pacientes receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), pacientes HIV positivo com contagem de células CD4+ <500 células/mm^3, pacientes em terapia imunossupressora sistêmica e pacientes com doença hematológica maligna. Estes pacientes foram randomizados para serem tratados, dentro de 96 horas do início dos sintomas por um período de 10 dias. Os regimes de tratamento foram: dose padrão (75 mg) duas vezes ao dia (73 pacientes adultos, 4 pacientes adolescentes, e 4 crianças) ou dose duplicada (150 mg) duas vezes ao dia (78 pacientes adultos, 3 pacientes adolescentes, e 5 crianças) de oseltamivir, dose ajustada conforme o peso para crianças. [14]

O tempo mediano para a resolução dos sintomas (TTRS) para adultos e adolescentes foi semelhante entre ogrupo de dose padrão (103,4 horas [IC 95% 75,4 – 122,7]) e o grupo de dose duplicada (107,2 horas [IC 95% 63,9 – 140,0]). O TTRS para crianças foi altamente variável e a interpretação é limitada pelo pequeno tamanho da amostra[17].

A proporção de pacientes adultos com infecções secundárias no grupo de dose padrão e no grupo de dose duplicada foi comparável (8,2% *versus* 5,1%). Para adolescentes e crianças, apenas um paciente (um adolescente) no grupo de dose padrão apresentou infecção secundária (sinusite bacteriana)[14].

O TTRS em todos os pacientes adultos imunocomprometidos tratados com oseltamivir (combinado de ambos os grupos de dose) foi menor quando comparado com pacientes equiparados sadios tratados com placebo (reduzidos em 14 horas) e pacientes "em risco" (reduzido em 60 horas), de estudos anteriores.

Um estudo de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) foi conduzido em crianças gravemente imunocomprometidas (≤12 anos de idade, n = 30) recebendo dose padrão ajustada ao peso (75 mg duas vezes ao dia) *versus* dose tripla (225 mg duas vezes ao dia) de oseltamivir por um período de dosagem adaptativo de 5 – 20 dias (duração média do tratamento: 9 dias)[18]. Nenhum paciente no grupo de dose padrão e 2 pacientes no grupo de dose tripla relataram infecções bacterianas secundárias (bronquite e sinusite)[18].

Os dados de PK e PD gerados nos dois estudos apoiaram a extrapolação da eficácia de adultos imunocomprometidos para pacientes pediátricos imunocomprometidos (<18 anos). (Vide itens "8. Posologia e modo de usar" e "3. Características farmacológicas")[17,19].

Estudos para profilaxia da gripe

Profilaxia da gripe em adultos e adolescentes [9,10,11]

A eficácia do fosfato de oseltamivir na prevenção da gripe causada pelos vírus *influenza* A e B, de ocorrência natural, foi comprovada separadamente, em três estudos fase III.

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

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

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

Nesses três estudos clínicos, aproximadamente 1% dos indivíduos que receberam fosfato de oseltamivir para profilaxia desenvolveu gripe durante o período de medicação.

Nesses estudos clínicos fase III, fosfato de oseltamivir também reduziu significativamente a incidência da disseminação do vírus, evitando, assim, sua transmissão entre os familiares.

Profilaxia da gripe em crianças[13]

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

Profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

Estudo duplo-cego controlado com placebo foi conduzido para profilaxia sazonal da gripe em 475 indivíduos imunocomprometidos (388 indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos, 87 a transplante de células estaminais hematopoiéticas e nenhum indivíduo com outros estados imunodepressivos), incluindo 18 crianças de

1-12 anos de idade. Confirmação laboratorial e clínica de gripe foram definidas através de RT-PCR e através de temperatura oral >37,2°C, tosse e/ou coriza, todos registrados dentro de 24 horas, foram avaliados.
Dentre os indivíduos que ainda não estavam eliminando o vírus no momento inicial da coleta do exame, a incidência de *influenza* confirmada clínica e laboratorialmente foi de 2,9 % (7/238) no grupo placebo e 2,1 % (5/237) no grupo oseltamivir (95 % CI -2,3 % – 4.1 %; p = 0,772), não foram detectadas diferenças relevantes entre o grupo placebo e oseltamivir.

Resistência viral [1]

Redução de sensibilidade da neuraminidase viral

Tratamento da gripe

Estudos clínicos: o risco de aparecimento de vírus *influenza* com suscetibilidade reduzida ou resistência ao oseltamivir foi avaliado em estudos clínicos com o suporte da Roche. Pacientes que foram identificados como portadores do vírus resistente ao oseltamivir geralmente o fizeram de forma transitória e não apresentaram agravamento dos principais sintomas. Em crianças, foi observada uma proporção maior de resistência em comparação com adultos e adolescentes[20]. Em alguns pacientes pediátricos, foi detectado vírus resistente ao oseltamivir por um período prolongado em comparação com pacientes com vírus sensível ao oseltamivir. No entanto, estes pacientes não mostraram prolongamento dos sintomas da *influenza*.
Uma maior incidência global de resistência a oseltamivir foi observada em pacientes adultos e adolescentes imunocomprometidos tratados com dose padrão ou duplicada de oseltamivir por um período de 10 dias [14,5% (10/69) no grupo de dose padrão e 2,7% (2/74) no grupo de dose duplicada], em comparação com dados de estudos com pacientes adultos e adolescentes saudáveis, tratados com oseltamivir.[15,16,21] A maioria dos pacientes adultos que desenvolveram resistência eram receptores de transplante (8/10 pacientes no grupo de dose padrão e 2/2 pacientes no grupo de dose duplicada). A maioria dos pacientes com vírus resistentes a oseltamivir foi infectada com influenza tipo A e teve disseminação viral prolongada.[14]
A incidência de resistência ao oseltamivir observada em crianças imunocomprometidas, tratadas com este medicamento nos dois estudos avaliados para resistência foi de 20,7% (6/29). Das seis crianças imunocomprometidas encontradas com resistência emergente do tratamento ao oseltamivir, três pacientes receberam dose padrão e 3 pacientes dose alta (dose dupla ou tripla). A maioria tinha leucemia linfoide aguda e tinha ≤ 5 anos de idade[21].

Incidência de resistência ao oseltamivir em estudos clínicos

População de pacientes	**Pacientes com mutações resistentes (%)**	
	Fenotipagem*	Geno- e Fenotipagem*
Adultos e adolescentes	21/2382 (0,88%)	27/2396 (1,13%)
Crianças (1-12 anos)	71/1726 (4,11%)	78/1727 (4,52%)

* Genotipagem completa não foi conduzida em todos os estudos.

Profilaxia da gripe

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

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

relatada em pacientes infectados pelo vírus H1N1 pandêmico tanto àqueles submetidos a regimes posológicos para tratamento quanto para profilaxia.
A taxa de ocorrência de resistência pode ser maior em grupos etários mais jovens e pacientes imunocomprometidos. Vírus resistentes ao oseltamivir isolados de pacientes tratados com oseltamivir e cepas laboratoriais de vírus *influenza* resistentes ao oseltamivir demonstraram conter mutações nas neuraminidases N1 e N2. Mutações relacionadas à resistência tendem a ser subtipo específicas.
Prescritores devem considerar a disponibilidade de informação sobre o padrão de suscetibilidade do vírus *influenza* para cada estação e decidir quanto à utilização ou não de oseltamivir (para informações atualizadas consulte o site da OMS e/ou das autoridades sanitárias locais).

Referências bibliográficas

1. Roberts NA Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and children for Tamiflu® (oseltamivir phosphate) (update to final report 1009234). Research report 1012320, September 2003; Update of Research Report 1018181 / Resistance Summary (Update to Research report 1015254), May 2005; Resistance Summary Update November 2006.
2. Carr J, Roberts N Final Report. Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and the treatment of children for Tamiflu® (oseltamivir phosphate). Research Report 1009234, October 7, 2002.
3. Wade-Evans V, Jackson H, Kinnersley N, et al. Integrated summary of efficacy the neuraminidase inhibitor Ro 64-0796 (GS4104) in the treatment of Influenza. Research Report W-144131, March 22, 1999.
4. Wade-Evans V, et al. Integrated Summary of Safety Information for Tamiflu® (TM) (oseltamivir phosphate) in prophylaxis of Influenza.Research Report W-144183, March 21, 2000.
5. Rutherford R, et al. Integrated Summary of Safety for Tamiflu® (TM) (oseltamivir phosphate) in treatment of Influenza in children.Research Report W-144186, May 22, 2000.
6. McCarvil M A double-blind, stratified, randomized, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza in chronically ill adults. Report W-144181, May 2000.
7. Wade-Evans V. Final Clinical Study Report. Protocols WV 15819, WV 15876 and WV 15978. A double- blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza infection in elderly patients. Research Report W-144211, November 29, 2000.
8. Rutherford R, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15758. A double-blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS 4104) in the treatment of children with Influenza.Research Report W-144189, March 8, 2000.
9. Grosse M, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15799. A DB, PC study of Ro 64-0796 used for the prevention of clinical Influenza post exposure in families. Research Report W-144170, January 19, 2000.
10. Wade-Evans V, et al. Final Clinical Study Report - Protocols WV15673D (GS-97-804) and WV15697D (GS-97-805). Double-blind, randomized placebo-controlled studies of GS4104 (Ro 64-0796) for prophylaxis against human Influenza virus. Research Report W-144104, February 4, 1999.
11. Wade-Evans V, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15825. A double-blind, randomized, placebo controlled study of Ro 64-0796 (GS4104) used in elderly subjects for the prevention of clinical Influenza during the Influenza season. Research Report W-144161, January 19, 2000.
12. Small I Written summary of the clinical documentation for Tamiflu® (oseltamivir phosphate) in the treatment and prophylaxis of Influenza. Research Report 1003218, January 12, 2001.
13. Hayden F.G., et al Management of Influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis The Journal of Infectious Diseases 2004; 189(3):440-9.
14. Final Clinical Study Report – NV20234: A double-blind, randomized, stratified, multi-center trial evaluating conventional and double dose oseltamivir in the treatment of immunocompromised patients with influenza. (CDS Vs 15.0).
15. Fraaij PL, Schutten M, Javouhey E, et al. Viral shedding and susceptibility to oseltamivir in hospitalized immunocompromised patients with influenza in the Influenza Resistance Information Study (IRIS). Antivir Ther. 2015; 20:633-42.
16. van der Vries E, Stittelar KJ, van Amerongen G et al. Prolonged Influenza Virus Sheeding and Emergence of Antiviral Resistance in Immunocompromised Patients and Ferrets. PLoS Pathogen. 2013;9(5): e1003343.

17. Clinical Overview Studies NV 20234 and NV 25719 (CDS v16.0)
18. Clinical Study Report: NV 25719 (CDS v16.0)
19. Summary of Clinical Pharmacology: IC Pediatric studies (CDS v16.0)
20. Data Memo – Paediatric and Adult Resistance Population to Support CDS update (CDS v16.0)
21. Summary of Clinical Efficacy IC Paediatric (CDS v16.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

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

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

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

Farmacocinética

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

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

Absorção

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

Distribuição

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

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Farmacocinética em situações clínicas especiais

População Pediátrica

A farmacologia de oseltamivir foi extensivamente estudada em crianças e adultos. Não existem diferenças entre a farmacologia de oseltamivir em crianças e adultos que não possam ser explicadas pelas alterações já conhecidas relacionadas à idade na função renal dessas populações. A depuração renal é inversamente proporcional à idade e é mais elevada em crianças pequenas, em comparação a adolescentes e adultos. Não existem diferenças entre adultos e crianças

> 1 ano de idade na absorção de oseltamivir a partir do trato gastrointestinal ou na desesterificação do pró-fármaco para o metabólito ativo.

A segurança e eficácia de fosfato de oseltamivir em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas.

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

População geriátrica

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Gestantes

A análise farmacocinética de uma amostragem populacional indica que o regime posológico de fosfato de oseltamivir (vide item "5. Advertências e Precauções") resulta em menor exposição (30% em média em todos os trimestres) ao metabolito ativo em mulheres grávidas, quando comparado com mulheres que não estejam grávidas; contudo, a menor exposição predita mantém-se acima das concentrações inibitórias (valores IC95) e no nível terapêutico para uma variedade de cepas de vírus da gripe. Além disso, há evidências de estudos observacionais mostrando o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Deste modo, os ajustes de dose não são recomendados para mulheres grávidas em tratamento ou profilaxia da gripe.

Pacientes imunocomprometidos

As análises farmacocinéticas populacionais indicam que o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (<18 anos de idade) imunocomprometidos com oseltamivir (conforme descrito no item "8. Posologia e modo de usar") resulta em uma exposição aumentada (de até 50%) ao metabólito ativo quando comparado a pacientes não imunocomprometidos. No entanto, devido à ampla margem de segurança do metabólito ativo, não são necessários ajustes de dose em pacientes adultos imunocomprometidos.
As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas de dois estudos em pacientes imunocomprometidos indicaram que não houve benefício adicional significativo em exposições superiores às alcançadas após a administração da dose padrão (vide item "2. Resultados de eficácia").

Segurança não clínica

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

Carcinogenicidade

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

Genotoxicidade

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

Distúrbios da fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos, com dose de até 1.500 mg/kg/dia, não demonstrou efeitos adversos em machos e fêmeas.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de teratologia realizados em ratos e coelhos com doses até 1.500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente, não foi observado efeito no desenvolvimento embriofetal. Em estudos com ratos durante o período pré e pós-natal, foi observado trabalho de parto prolongado na dose de 1.500 mg/kg/dia, sendo que a margem de segurança entre a exposição humana e a maior dose sem efeito (500 mg/kg/dia) em ratos foi de 480 vezes para oseltamivir e 44 vezes para o seu metabólito ativo, respectivamente. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15% a 20% da exposição da mãe.

Outros

Em ratas lactantes, oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite. Dados limitados indicam que oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite humano. A extrapolação dos dados em animais fornece estimativas de 0,01 mg/dia e 0,3 mg/dia para os respectivos compostos.
Um potencial para a sensibilização da pele ao oseltamivir foi observado em teste de maximização em cobaias. Aproximadamente 50% dos animais tratados com o princípio ativo apresentaram eritema após indução. Foi detectada irritação reversível nos olhos dos coelhos. Apesar das doses orais únicas muito altas do fosfato de oseltamivir não

terem resultado em nenhum efeito em ratos adultos, tais doses conduziram à toxicidade em filhotes de ratos com sete dias de vida, incluindo morte. Esses efeitos foram observados em doses de 657 mg/kg e maiores. Em 500 mg/kg, nenhum efeito adverso foi observado, incluindo os sob tratamento crônico (500 mg/kg/dia, 7 a 21 dias administrados após o parto).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fosfato de oseltamivir ou a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

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

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

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

Cápsulas de 30mg:
Atenção: Contém os corantes, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
Cápsulas de 45mg:
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.
Cápsulas de 75mg:
Atenção: Contém os corantes, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Efeito sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

Não possui influência ou possui influência insignificante na capacidade de dirigir e operar máquinas. Até o momento não há informações de que fosfato de oseltamivir possa causar *doping*.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em estudos reprodutivos em ratos e coelhos, não foi observado efeito teratogênico. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15% – 20% da exposição da mãe.

Não foram realizados estudos clínicos controlados para avaliar o uso de oseltamivir em mulheres grávidas; contudo, há evidências pós-comercialização e de estudos observacionais que demonstram o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Os resultados da análise farmacocinética indicam uma baixa exposição ao metabólito ativo; todavia, ajustes de dose não são recomendados no tratamento ou profilaxia da gripe em mulheres grávidas (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais"). Uma grande quantidade de dados de mulheres grávidas expostas a oseltamivir (mais de 1.000 resultados expostos durante o primeiro trimestre) de relatórios pós-comercialização e estudos observacionais, em conjunto com os estudos em animais, indicam nenhum efeito nocivo direto ou indireto no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal. Após considerar as informações de segurança e benefício disponíveis, a patogenicidade do vírus da gripe em circulação e a condição subjacente da paciente grávida, este medicamento poderá ser usado em mulheres grávidas.
O uso seguro de oseltamivir durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As informações derivadas de estudos de farmacologia e farmacocinética com fosfato de oseltamivir sugerem que as interações medicamentosas clinicamente significativas são improváveis.
O fosfato de oseltamivir é convertido extensivamente no composto ativo por esterases localizadas predominantemente no fígado. Interações medicamentosas que envolvem competição por esterases não foram relatadas extensivamente na literatura. A baixa ligação de oseltamivir e do metabólito ativo com proteínas não sugere probabilidade de interações por deslocamento do fármaco.
Estudos *in vitro* demonstraram que nem o fosfato de oseltamivir nem o seu metabólito ativo são bons substratos para as oxidases de função mista P450 ou para glucoroniltransferases. Não há base de mecanismo para a interação com contraceptivos orais.
A cimetidina, inibidor não específico das isoformas do citocromo P450 e competidor para secreção tubular renal de fármacos básicos ou catiônicos, não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas de oseltamivir ou de seus metabólitos ativos.
As interações clinicamente importantes do fármaco, envolvendo competição para a secreção tubular renal, são improváveis devido à margem de segurança já conhecida para a maioria desses fármacos às características de eliminação do metabólito ativo (filtração glomerular e secreção tubular aniônica) e à capacidade de excreção dessas vias. A coadministração de probenecida resulta no aumento de, aproximadamente, duas vezes na exposição ao metabólito ativo, devido à diminuição na secreção tubular ativa no rim. Entretanto, por causa da ampla margem de segurança do metabólito ativo, não é necessário ajuste de dose quando coadministrado com probenecida.
A coadministração com amoxicilina não altera as concentrações plasmáticas dos dois compostos, indicando que a competição pela via de secreção aniônica é fraca. A coadministração com paracetamol não altera as concentrações plasmáticas de oseltamivir, de seu metabólito ativo ou do paracetamol. Nenhuma interação farmacocinética entre oseltamivir ou seu principal metabólito tem sido observada quando coadministrado com paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio), varfarina, rimantadina ou amantadina.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gripxia® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC).
Gripxia® cápsulas possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Gripxia® cápsulas de 30 mg cor amarela.
Gripxia® cápsulas de 45 mg de cor branca.
Gripxia® cápsulas de 75 mg compostas por um corpo branco e uma tampa amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados ou com data de validade vencida
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado.
Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Posologia

Dosagem padrão

Tratamento da gripe

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

Adultos e adolescentes

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

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose recomendada de fosfato de oseltamivir a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

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

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

Profilaxia da gripe

Adultos e adolescentes

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

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose profilática recomendada de fosfato de oseltamivir a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

PESO CORPORAL	PROFILAXIA POR DEZ DIAS*
≤ 15 kg	30 mg, uma vez ao dia
> 15 a 23 kg	45 mg, uma vez ao dia
> 23 a 40 kg	60 mg, uma vez ao dia
> 40 kg	75 mg**, uma vez ao dia

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

Seguir as instruções abaixo a fim de garantir a correta dosagem, utilizando cápsulas de 30, 45 ou 75 mg: Adultos, adolescentes ou crianças que não conseguem ingerir cápsulas podem receber doses apropriadas de fosfato de oseltamivir abrindo as cápsulas e transferindo todo o conteúdo para uma pequena quantidade (no máximo 1 colher de chá) de alimentos adocicados, tais como calda de chocolate, mel (apenas para crianças com 2 anos de idade ou mais velhas), açúcar mascavo ou refinado dissolvido em água, cobertura de sobremesa, leite condensado, calda de frutas ou iogurte, para mascarar o sabor amargo (veja as instruções de preparo abaixo).

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

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

> 23 a 40 Kg	2 cápsulas de 30 mg, duas vezes ao dia	2 cápsulas de 30 mg, uma vez ao dia
> 40 Kg	1 cápsula de 75 mg, duas vezes ao dia	1 cápsula de 75 mg, uma vez ao dia

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

Repita esse procedimento para cada dose que será administrada.

Instruções especiais de dosagem

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, tanto para o tratamento quanto para a profilaxia da gripe (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de fosfato de oseltamivir em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado para essa faixa etária (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Pacientes com insuficiência renal

Tratamento da gripe: não são necessários ajustes de dose para pacientes com depuração de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com depuração de creatinina de >30 – 60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Para pacientes com depuração de creatinina entre 10 e 30 mL/min, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de fosfato de oseltamivir, uma vez ao dia, durante cinco dias, ou, para crianças, doses de acordo com o peso corporal, uma vez por dia, durante cinco dias. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30 mg desse medicamento pode ser administrada antes do início da diálise se os sintomas de gripe aparecerem dentro de 48 horas entre as sessões de diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos, a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão de hemodiálise. Para diálise peritoneal, a dose de 30 mg de fosfato de oseltamivir administrada antes do início da diálise seguida de doses de 30 mg adicionais administradas a cada 5 dias é recomendada para tratamento (vide item "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em situações clínicas especiais"). A farmacocinética de oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, depuração de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

Profilaxia da gripe: não são necessários ajustes de doses para pacientes com depuração de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com depuração de creatinina de >30 – 60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de fosfato de oseltamivir uma vez ao dia. Para pacientes com depuração de creatinina entre 10 e 30 mL/min recebendo este medicamento, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de fosfato de oseltamivir em dias alternados, por tempo a critério médico, ou para crianças, doses de acordo com o peso corporal, em dias alternados, por tempo a critério médico. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30 mg de fosfato de oseltamivir pode ser administrada antes do início da diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos, a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão alternada de hemodiálise. Para diálise peritoneal, uma dose inicial de 30 de fosfato de oseltamivir administrada antes do início da diálise e seguida de doses de 30 mg adicionais administradas a cada 7 dias é recomendada para profilaxia (vide item "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em situações clínicas especiais"). A farmacocinética de oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, depuração de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

Pacientes imunocomprometidos

Tratamento da gripe: a duração de tratamento recomendada para pacientes imunocomprometidos é de 10 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário (vide itens "2. Resultados de eficácia" e "9. Reações adversas").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global do tratamento com este medicamento está baseado em dados de 2.646 pacientes adultos / adolescentes e 859 pacientes pediátricos com gripe, e em dados de 1.943 pacientes adultos / adolescentes e 148 pacientes pediátricos recebendo fosfato de oseltamivir como profilaxia para gripe em estudos clínicos. Em estudos de tratamento em adultos / adolescentes, as reações adversas relatadas com mais frequência foram náusea, vômito

e dor de cabeça. A maioria destas reações adversas foi relatada em situações únicas e ocorreu tanto no primeiro ou no segundo dia de tratamento e foram resolvidas espontaneamente dentro de 1 – 2 dias. Em estudos de profilaxia em adultos / adolescentes, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram náusea, vômito, dor de cabeça e dor. Em crianças, a reação adversa mais comumente relatada foi vômito. Na maioria dos pacientes, estes eventos não ocasionaram descontinuação do fosfato de oseltamivir.

Resumo tabelado de reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento em estudos clínicos são listadas conforme a classificação MedDRA de sistemas de órgãos. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento (Tabela 1) é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000).

Tratamento e profilaxia da gripe em adultos e adolescentes

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

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

O perfil de segurança relatado em indivíduos que receberam a dose recomendada desse medicamento para profilaxia (75 mg uma vez ao dia por até 6 semanas) foi qualitativamente similar ao observado em estudos de tratamento (Tabela 1), apesar da duração maior da dose nos estudos de profilaxia.

Tabela 1. Resumo das reações adversas em ≥1% dos pacientes adultos e adolescentes que receberam oseltamivir para tratamento ou profilaxia da gripe em estudos clínicos (diferença do placebo ≥1%)

Sistema de classificação de órgãos para reação adversa ao medicamento	Estudos de tratamento	Profilaxia	Categoria da frequência[a]
	Oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) N=2.646	Oseltamivir (75 mg uma vez ao dia) N=1.943	
Distúrbios gastrintestinais			
- Náusea	10%	8%	muito comum
- Vômito	8%	2%	comum
Distúrbios do sistema nervoso			
- Dor de cabeça	2%	17%	muito comum
Distúrbios gerais			
- Dor	<1%	4%	comum

[a]A categoria da frequência é reportada apenas no grupo de oseltamivir.

Estudos de tratamento e profilaxia em crianças ≥ 1 ano de idade

Um total de 1.481 crianças (incluindo crianças saudáveis entre 1 e 12 anos e crianças asmáticas entre 6 e 12 anos) participou de estudos clínicos de tratamento com oseltamivir para gripe. Um total de 859 crianças recebeu tratamento com a suspensão oral de oseltamivir.

A reação adversa que ocorreu em ≥1% das crianças com idade entre 1 – 12 anos que receberam oseltamivir em estudos clínicos para tratamento da gripe adquirida naturalmente (n=859) e que tiveram incidência de pelo menos 1% maior no grupo de fosfato de oseltamivir quando comparado ao placebo (n= 622) foi vômito (16% com oseltamivir *vs*. 8% com placebo). Dentre as 148 crianças que receberam a dose recomendada desse medicamento uma vez ao dia em um estudo de profilaxia pós-exposição com contato domiciliar (n= 99) e em outro estudo separado pediátrico de profilaxia de 6 semanas (n= 49), vômito foi a reação adversa mais frequente (8% com oseltamivir vs.2% no grupo sem profilaxia). Fosfato de oseltamivir foi bem tolerado nestes estudos e os eventos adversos estão consistentes com aqueles anteriormente observados em estudos pediátricos de tratamento.

Tratamento e profilaxia da gripe em pacientes geriátricos

Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança entre os 942 indivíduos com 65 anos de idade ou mais que receberam fosfato de oseltamivir ou placebo, em comparação à população mais jovem (até 65 anos).

Tratamento e profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

O tratamento da gripe em pacientes imunocomprometidos foi avaliado em dois estudos que receberam doses padrão ou regimes de altas doses (dose dupla ou dose tripla) de fosfato de oseltamivir (vide item "2. Resultados de Eficácia"). O perfil de segurança desse medicamento observado neste estudo foi consistente com aquele observado em estudos clínicos anteriores em que fosfato de oseltamivir foi administrado para o tratamento da gripe em pacientes não imunocomprometidos em todas as faixas etárias (pacientes saudáveis ou pacientes em "risco" [ou seja, aqueles com comorbidades respiratórias e/ou cardíacas]).

A reação adversa ao medicamento mais frequente relatada em crianças imunocomprometidas foi vômito (28%).

Em um estudo de profilaxia de 12 semanas em 475 indivíduos imunocomprometidos, incluindo 18 crianças de 1 – 12 anos de idade, o perfil de segurança em 238 indivíduos recebendo fosfato de oseltamivir foi consistente com o previamente observado em estudos clínicos de profilaxia com fosfato de oseltamivir.

Experiência pós-comercialização

Os eventos adversos a seguir foram identificados durante o período de pós-comercialização do fosfato de oseltamivir. Como estes eventos foram reportados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com segurança suas frequências e / ou estabelecer relação causal com a exposição a fosfato de oseltamivir.

Alteração de pele e de tecido subcutâneo: hipersensibilidade tais como reações alérgicas de pele incluindo dermatites, *rash*, eczema, urticária, eritema multiforme, alergia, reações anafiláticas ou anafilactoides, edema de face, síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica têm sido reportados.

Alteração hepatobiliar: hepatite e elevação de enzimas hepáticas têm sido reportados em pacientes com síndrome gripal recebendo oseltamivir.

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

Alterações gastrintestinais: sangramentos gastrintestinais foram observados após o uso desse medicamento**.** Em particular, quadros de colite hemorrágica regrediram ao final da gripe ou quando o tratamento com fosfato de oseltamivir foi interrompido.

Alterações em exames laboratoriais

Elevação das enzimas hepáticas foi relatada em pacientes com síndrome gripal recebendo oseltamivir (vide item "9. Reações adversas – Experiência pós-comercialização).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa sobre como proceder.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose com este medicamento foram reportados em estudos clínicos e durante a experiência de pós-comercialização. Na maioria dos casos de superdose, não foram reportados eventos adversos. Os eventos adversos reportados após uma superdose foram semelhantes em sua natureza e distribuição aos observados com doses terapêuticas de fosfato de oseltamivir (vide item Reações adversas).

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0611
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado e produzido por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira – SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.



R_0611_00-1

GRIPXIA®

fosfato de oseltamivir

Cápsulas duras

30 mg, 45mg e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIPXIA®
fosfato de oseltamivir

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 10 cápsulas de 30 mg, 45 mg ou 75 mg.

USO ORAL
USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de 30 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 39,411 mg
(equivalente a 30 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo).

Cada cápsula de 45 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 59,117 mg
(equivalente a 45 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina e dióxido de titânio).

Cada cápsula de 75 mg contém:
fosfato de oseltamivir..... 98,528 mg
(equivalente a 75 mg de oseltamivir)
excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: amido, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearilfumarato de sódio e componentes da cápsula (gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Gripxia® (fosfato de oseltamivir) é indicado para tratamento e profilaxia de gripe em adultos e crianças com idade superior a 1 ano.
Gripxia® não substitui a vacina contra a gripe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia clínica desse medicamento foi demonstrada em estudos de infecção experimental em humanos e em estudos clínicos fase III, com gripe adquirida naturalmente.
Em estudos com gripe adquirida natural e experimentalmente, o tratamento com fosfato de oseltamivir não prejudica a resposta humoral normal. Não é esperado que o tratamento com esse medicamento afete a resposta dos anticorpos à vacina de vírus inativado [5,12].

Estudos com gripe adquirida naturalmente
Tratamento da gripe em adultos
Em estudos clínicos fase III, realizados na estação da gripe, em 1997 – 1998, no hemisfério Norte, os pacientes foram tratados com fosfato de oseltamivir por até 40 horas após o aparecimento dos sintomas. Nesses estudos, 97% dos pacientes estavam infectados pelo vírus *influenza* A, e 3% pelo vírus *influenza* B. O tratamento com esse medicamento

reduziu significativamente a duração dos sinais e dos sintomas clinicamente significativos da gripe em 32 horas. A gravidade da doença em pacientes com gripe confirmada laboratorialmente, recebendo fosfato de oseltamivir, também foi reduzida em 38%, quando comparada ao placebo. Além disso, esse medicamento reduziu a incidência de complicações tratadas com antibioticoterapia, associadas à gripe em adultos jovens saudáveis sem nenhuma outra doença, em, aproximadamente, 50%. Essas complicações incluem bronquite, pneumonia, sinusite e otite média. Nesses estudos clínicos fase III, ficou constatada a eficácia também em relação aos objetivos secundários dos estudos, relacionados à atividade antiviral, tanto na redução da duração da disseminação do vírus, quanto na redução da área sob a curva dos títulos virais.[3]

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

Tratamento da gripe em crianças [8,19]

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

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

Tratamento da gripe em pacientes imunocomprometidos (crianças, adolescentes e adultos)

Um estudo randomizado, duplo cego, para avaliar a segurança e caracterizar os efeitos do oseltamivir sobre o desenvolvimento do vírus *influenza* resistente (análise primária) em pacientes adultos imunocomprometidos infectados pelo *influenza*, incluiu 151 pacientes adultos, 7 adolescentes, e 9 crianças avaliáveis quanto à eficácia de oseltamivir (análise secundária, sem poder estatístico).[14] O estudo incluiu pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS), pacientes receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), pacientes HIV positivo com contagem de células CD4+ <500 células/mm^3, pacientes em terapia imunossupressora sistêmica e pacientes com doença hematológica maligna. Estes pacientes foram randomizados para serem tratados, dentro de 96 horas do início dos sintomas por um período de 10 dias. Os regimes de tratamento foram: dose padrão (75 mg) duas vezes ao dia (73 pacientes adultos, 4 pacientes adolescentes, e 4 crianças) ou dose duplicada (150 mg) duas vezes ao dia (78 pacientes adultos, 3 pacientes adolescentes, e 5 crianças) de oseltamivir, dose ajustada conforme o peso para crianças. [14]

O tempo mediano para a resolução dos sintomas (TTRS) para adultos e adolescentes foi semelhante entre o grupo de dose padrão (103,4 horas [IC 95% 75,4 – 122,7]) e o grupo de dose duplicada (107,2 horas [IC 95% 63,9 – 140,0]). O TTRS para crianças foi altamente variável e a interpretação é limitada pelo pequeno tamanho da amostra[17].

A proporção de pacientes adultos com infecções secundárias no grupo de dose padrão e no grupo de dose duplicada foi comparável (8,2% *versus* 5,1%). Para adolescentes e crianças, apenas um paciente (um adolescente) no grupo de dose padrão apresentou infecção secundária (sinusite bacteriana)[14].

O TTRS em todos os pacientes adultos imunocomprometidos tratados com oseltamivir (combinado de ambos os grupos de dose) foi menor quando comparado com pacientes equiparados sadios tratados com placebo (reduzidos em 14 horas) e pacientes "em risco" (reduzido em 60 horas), de estudos anteriores.

Um estudo de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) foi conduzido em crianças gravemente imunocomprometidas (≤12 anos de idade, n = 30) recebendo dose padrão ajustada ao peso (75 mg duas vezes ao dia) *versus* dose tripla (225 mg duas vezes ao dia) de oseltamivir por um período de dosagem adaptativo de 5 – 20 dias (duração média do tratamento: 9 dias)[18]. Nenhum paciente no grupo de dose padrão e 2 pacientes no grupo de dose tripla relataram infecções bacterianas secundárias (bronquite e sinusite)[18].

Os dados de PK e PD gerados nos dois estudos apoiaram a extrapolação da eficácia de adultos imunocomprometidos para pacientes pediátricos imunocomprometidos (<18 anos). (Vide itens "8. Posologia e modo de usar" e "3. Características farmacológicas")[17,19].

Estudos para profilaxia da gripe

Profilaxia da gripe em adultos e adolescentes [9,10,11]

A eficácia do fosfato de oseltamivir na prevenção da gripe causada pelos vírus *influenza* A e B, de ocorrência natural, foi comprovada separadamente, em três estudos fase III.

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

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

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

Nesses três estudos clínicos, aproximadamente 1% dos indivíduos que receberam fosfato de oseltamivir para profilaxia desenvolveu gripe durante o período de medicação.

Nesses estudos clínicos fase III, fosfato de oseltamivir também reduziu significativamente a incidência da disseminação do vírus, evitando, assim, sua transmissão entre os familiares.

Profilaxia da gripe em crianças[13]

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

Profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

Estudo duplo-cego controlado com placebo foi conduzido para profilaxia sazonal da gripe em 475 indivíduos imunocomprometidos (388 indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos, 87 a transplante de células estaminais hematopoiéticas e nenhum indivíduo com outros estados imunodepressivos), incluindo 18 crianças de

1-12 anos de idade. Confirmação laboratorial e clínica de gripe foram definidas através de RT-PCR e através de temperatura oral >37,2°C, tosse e/ou coriza, todos registrados dentro de 24 horas, foram avaliados.
Dentre os indivíduos que ainda não estavam eliminando o vírus no momento inicial da coleta do exame, a incidência de *influenza* confirmada clínica e laboratorialmente foi de 2,9 % (7/238) no grupo placebo e 2,1 % (5/237) no grupo oseltamivir (95 % CI -2,3 % – 4.1 %; p = 0,772), não foram detectadas diferenças relevantes entre o grupo placebo e oseltamivir.

Resistência viral [1]

Redução de sensibilidade da neuraminidase viral

Tratamento da gripe

Estudos clínicos: o risco de aparecimento de vírus *influenza* com suscetibilidade reduzida ou resistência ao oseltamivir foi avaliado em estudos clínicos com o suporte da Roche. Pacientes que foram identificados como portadores do vírus resistente ao oseltamivir geralmente o fizeram de forma transitória e não apresentaram agravamento dos principais sintomas. Em crianças, foi observada uma proporção maior de resistência em comparação com adultos e adolescentes[20]. Em alguns pacientes pediátricos, foi detectado vírus resistente ao oseltamivir por um período prolongado em comparação com pacientes com vírus sensível ao oseltamivir. No entanto, estes pacientes não mostraram prolongamento dos sintomas da *influenza*.
Uma maior incidência global de resistência a oseltamivir foi observada em pacientes adultos e adolescentes imunocomprometidos tratados com dose padrão ou duplicada de oseltamivir por um período de 10 dias [14,5% (10/69) no grupo de dose padrão e 2,7% (2/74) no grupo de dose duplicada], em comparação com dados de estudos com pacientes adultos e adolescentes saudáveis, tratados com oseltamivir.[15,16,21] A maioria dos pacientes adultos que desenvolveram resistência eram receptores de transplante (8/10 pacientes no grupo de dose padrão e 2/2 pacientes no grupo de dose duplicada). A maioria dos pacientes com vírus resistentes a oseltamivir foi infectada com influenza tipo A e teve disseminação viral prolongada.[14]
A incidência de resistência ao oseltamivir observada em crianças imunocomprometidas, tratadas com este medicamento nos dois estudos avaliados para resistência foi de 20,7% (6/29). Das seis crianças imunocomprometidas encontradas com resistência emergente do tratamento ao oseltamivir, três pacientes receberam dose padrão e 3 pacientes dose alta (dose dupla ou tripla). A maioria tinha leucemia linfoide aguda e tinha ≤ 5 anos de idade[21].

Incidência de resistência ao oseltamivir em estudos clínicos

População de pacientes	**Pacientes com mutações resistentes (%)**	
	Fenotipagem*	Geno- e Fenotipagem*
Adultos e adolescentes	21/2382 (0,88%)	27/2396 (1,13%)
Crianças (1-12 anos)	71/1726 (4,11%)	78/1727 (4,52%)

* Genotipagem completa não foi conduzida em todos os estudos.

Profilaxia da gripe

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

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

relatada em pacientes infectados pelo vírus H1N1 pandêmico tanto àqueles submetidos a regimes posológicos para tratamento quanto para profilaxia.
A taxa de ocorrência de resistência pode ser maior em grupos etários mais jovens e pacientes imunocomprometidos. Vírus resistentes ao oseltamivir isolados de pacientes tratados com oseltamivir e cepas laboratoriais de vírus *influenza* resistentes ao oseltamivir demonstraram conter mutações nas neuraminidases N1 e N2. Mutações relacionadas à resistência tendem a ser subtipo específicas.
Prescritores devem considerar a disponibilidade de informação sobre o padrão de suscetibilidade do vírus *influenza* para cada estação e decidir quanto à utilização ou não de oseltamivir (para informações atualizadas consulte o site da OMS e/ou das autoridades sanitárias locais).

Referências bibliográficas

1. Roberts NA Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and children for Tamiflu® (oseltamivir phosphate) (update to final report 1009234). Research report 1012320, September 2003; Update of Research Report 1018181 / Resistance Summary (Update to Research report 1015254), May 2005; Resistance Summary Update November 2006.
2. Carr J, Roberts N Final Report. Summary of viral resistance data in the treatment and prophylaxis of adults and the treatment of children for Tamiflu® (oseltamivir phosphate). Research Report 1009234, October 7, 2002.
3. Wade-Evans V, Jackson H, Kinnersley N, et al. Integrated summary of efficacy the neuraminidase inhibitor Ro 64-0796 (GS4104) in the treatment of Influenza. Research Report W-144131, March 22, 1999.
4. Wade-Evans V, et al. Integrated Summary of Safety Information for Tamiflu® (TM) (oseltamivir phosphate) in prophylaxis of Influenza.Research Report W-144183, March 21, 2000.
5. Rutherford R, et al. Integrated Summary of Safety for Tamiflu® (TM) (oseltamivir phosphate) in treatment of Influenza in children.Research Report W-144186, May 22, 2000.
6. McCarvil M A double-blind, stratified, randomized, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza in chronically ill adults. Report W-144181, May 2000.
7. Wade-Evans V. Final Clinical Study Report. Protocols WV 15819, WV 15876 and WV 15978. A double- blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS4104) in the treatment of Influenza infection in elderly patients. Research Report W-144211, November 29, 2000.
8. Rutherford R, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15758. A double-blind, randomized, stratified, placebo-controlled study of Ro 64-0796 (also known as GS 4104) in the treatment of children with Influenza.Research Report W-144189, March 8, 2000.
9. Grosse M, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15799. A DB, PC study of Ro 64-0796 used for the prevention of clinical Influenza post exposure in families. Research Report W-144170, January 19, 2000.
10. Wade-Evans V, et al. Final Clinical Study Report - Protocols WV15673D (GS-97-804) and WV15697D (GS-97-805). Double-blind, randomized placebo-controlled studies of GS4104 (Ro 64-0796) for prophylaxis against human Influenza virus. Research Report W-144104, February 4, 1999.
11. Wade-Evans V, et al. Clinical Study Report - Protocol WV15825. A double-blind, randomized, placebo controlled study of Ro 64-0796 (GS4104) used in elderly subjects for the prevention of clinical Influenza during the Influenza season. Research Report W-144161, January 19, 2000.
12. Small I Written summary of the clinical documentation for Tamiflu® (oseltamivir phosphate) in the treatment and prophylaxis of Influenza. Research Report 1003218, January 12, 2001.
13. Hayden F.G., et al Management of Influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis The Journal of Infectious Diseases 2004; 189(3):440-9.
14. Final Clinical Study Report – NV20234: A double-blind, randomized, stratified, multi-center trial evaluating conventional and double dose oseltamivir in the treatment of immunocompromised patients with influenza. (CDS Vs 15.0).
15. Fraaij PL, Schutten M, Javouhey E, et al. Viral shedding and susceptibility to oseltamivir in hospitalized immunocompromised patients with influenza in the Influenza Resistance Information Study (IRIS). Antivir Ther. 2015; 20:633-42.
16. van der Vries E, Stittelar KJ, van Amerongen G et al. Prolonged Influenza Virus Sheeding and Emergence of Antiviral Resistance in Immunocompromised Patients and Ferrets. PLoS Pathogen. 2013;9(5): e1003343.

17. Clinical Overview Studies NV 20234 and NV 25719 (CDS v16.0)
18. Clinical Study Report: NV 25719 (CDS v16.0)
19. Summary of Clinical Pharmacology: IC Pediatric studies (CDS v16.0)
20. Data Memo – Paediatric and Adult Resistance Population to Support CDS update (CDS v16.0)
21. Summary of Clinical Efficacy IC Paediatric (CDS v16.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do carboxilato de oseltamivir, inibidor potente e seletivo das enzimas neuraminidase do vírus da gripe, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion. A atividade da enzima viral neuraminidase é importante principalmente para a liberação de partículas virais recém-formadas nas células infectadas e para a posterior disseminação do vírus infeccioso no organismo. Sugere-se também que a neuraminidase pode desempenhar um papel importante na entrada do vírus nas células não infectadas.
O carboxilato de oseltamivir inibe a neuraminidase dos dois tipos de vírus da gripe: *influenza* A e B. As concentrações do carboxilato de oseltamivir necessárias para inibir a atividade enzimática em 50%, encontram- se na faixa nanomolar inferior. O carboxilato de oseltamivir também inibe a infecção e a replicação *in vitro* do vírus da gripe e inibe a replicação e a patogenicidade *in vivo* do mesmo.
O carboxilato de oseltamivir reduz a proliferação dos dois vírus (*influenza* A e B) pela inibição da liberação de vírus infecciosos das células infectadas.

Farmacocinética

Estudos em gripe adquirida natural e experimentalmente, o tratamento com fosfato de oseltamivir não prejudicou a resposta humoral normal. Não é esperado que o tratamento com fosfato de oseltamivir afete a resposta dos anticorpos à vacina de vírus inativado.
Assim, conclusões a partir da investigação da farmacocinética clínica de oseltamivir em crianças, incluem que não existem diferenças aparentes entre adultos e crianças na conversão de oseltamivir em seu metabólito ativo por meio de esterases hepáticas.

Absorção

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

Distribuição

O volume médio de distribuição do metabólito ativo em humanos é de, aproximadamente, 23 litros.
A porção ativa atinge todos os sítios chave da infecção por gripe, como demonstrado pelos estudos em furões, ratos e coelhos. Nesses estudos, as concentrações antivirais de metabólitos ativos foram encontradas no pulmão, no lavado bronquioalveolar, na mucosa nasal, na orelha média e na traqueia após administração oral de doses de fosfato de oseltamivir.
A ligação do metabólito ativo às proteínas plasmáticas é desprezível (aproximadamente 3%). A ligação do pró-fármaco às proteínas plasmáticas é de 42%. Esses níveis são insuficientes para causar interações medicamentosas significativas.

Metabolismo

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

Eliminação

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

Farmacocinética em situações clínicas especiais

População Pediátrica

A farmacologia de oseltamivir foi extensivamente estudada em crianças e adultos. Não existem diferenças entre a farmacologia de oseltamivir em crianças e adultos que não possam ser explicadas pelas alterações já conhecidas relacionadas à idade na função renal dessas populações. A depuração renal é inversamente proporcional à idade e é mais elevada em crianças pequenas, em comparação a adolescentes e adultos. Não existem diferenças entre adultos e crianças

> 1 ano de idade na absorção de oseltamivir a partir do trato gastrointestinal ou na desesterificação do pró-fármaco para o metabólito ativo.

A segurança e eficácia de fosfato de oseltamivir em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas.

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

População geriátrica

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Gestantes

A análise farmacocinética de uma amostragem populacional indica que o regime posológico de fosfato de oseltamivir (vide item "5. Advertências e Precauções") resulta em menor exposição (30% em média em todos os trimestres) ao metabolito ativo em mulheres grávidas, quando comparado com mulheres que não estejam grávidas; contudo, a menor exposição predita mantém-se acima das concentrações inibitórias (valores IC95) e no nível terapêutico para uma variedade de cepas de vírus da gripe. Além disso, há evidências de estudos observacionais mostrando o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Deste modo, os ajustes de dose não são recomendados para mulheres grávidas em tratamento ou profilaxia da gripe.

Pacientes imunocomprometidos

As análises farmacocinéticas populacionais indicam que o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (<18 anos de idade) imunocomprometidos com oseltamivir (conforme descrito no item "8. Posologia e modo de usar") resulta em uma exposição aumentada (de até 50%) ao metabólito ativo quando comparado a pacientes não imunocomprometidos. No entanto, devido à ampla margem de segurança do metabólito ativo, não são necessários ajustes de dose em pacientes adultos imunocomprometidos.

As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas de dois estudos em pacientes imunocomprometidos indicaram que não houve benefício adicional significativo em exposições superiores às alcançadas após a administração da dose padrão (vide item "2. Resultados de eficácia").

Segurança não clínica

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

Carcinogenicidade

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

Genotoxicidade

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

Distúrbios da fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos, com dose de até 1.500 mg/kg/dia, não demonstrou efeitos adversos em machos e fêmeas.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de teratologia realizados em ratos e coelhos com doses até 1.500 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente, não foi observado efeito no desenvolvimento embriofetal. Em estudos com ratos durante o período pré e pós-natal, foi observado trabalho de parto prolongado na dose de 1.500 mg/kg/dia, sendo que a margem de segurança entre a exposição humana e a maior dose sem efeito (500 mg/kg/dia) em ratos foi de 480 vezes para oseltamivir e 44 vezes para o seu metabólito ativo, respectivamente. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15% a 20% da exposição da mãe.

Outros

Em ratas lactantes, oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite. Dados limitados indicam que oseltamivir e o metabólito ativo são excretados no leite humano. A extrapolação dos dados em animais fornece estimativas de 0,01 mg/dia e 0,3 mg/dia para os respectivos compostos.

Um potencial para a sensibilização da pele ao oseltamivir foi observado em teste de maximização em cobaias. Aproximadamente 50% dos animais tratados com o princípio ativo apresentaram eritema após indução. Foi detectada irritação reversível nos olhos dos coelhos. Apesar das doses orais únicas muito altas do fosfato de oseltamivir não

terem resultado em nenhum efeito em ratos adultos, tais doses conduziram à toxicidade em filhotes de ratos com sete dias de vida, incluindo morte. Esses efeitos foram observados em doses de 657 mg/kg e maiores. Em 500 mg/kg, nenhum efeito adverso foi observado, incluindo os sob tratamento crônico (500 mg/kg/dia, 7 a 21 dias administrados após o parto).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fosfato de oseltamivir ou a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

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

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

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

Cápsulas de 30mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
Cápsulas de 45mg:
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.
Cápsulas de 75mg:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Efeito sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas

Não possui influência ou possui influência insignificante na capacidade de dirigir e operar máquinas. Até o momento não há informações de que fosfato de oseltamivir possa causar *doping*.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Em estudos reprodutivos em ratos e coelhos, não foi observado efeito teratogênico. A exposição fetal em ratos e coelhos foi de aproximadamente 15% – 20% da exposição da mãe.

Não foram realizados estudos clínicos controlados para avaliar o uso de oseltamivir em mulheres grávidas; contudo, há evidências pós-comercialização e de estudos observacionais que demonstram o benefício do regime posológico atual nessa população de pacientes. Os resultados da análise farmacocinética indicam uma baixa exposição ao metabólito ativo; todavia, ajustes de dose não são recomendados no tratamento ou profilaxia da gripe em mulheres grávidas (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais"). Uma grande quantidade de dados de mulheres grávidas expostas a oseltamivir (mais de 1.000 resultados expostos durante o primeiro trimestre) de relatórios pós-comercialização e estudos observacionais, em conjunto com os estudos em animais, indicam nenhum efeito nocivo direto ou indireto no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou pós-natal. Após considerar as informações de segurança e benefício disponíveis, a patogenicidade do vírus da gripe em circulação e a condição subjacente da paciente grávida, este medicamento poderá ser usado em mulheres grávidas.
O uso seguro de oseltamivir durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As informações derivadas de estudos de farmacologia e farmacocinética com fosfato de oseltamivir sugerem que as interações medicamentosas clinicamente significativas são improváveis.
O fosfato de oseltamivir é convertido extensivamente no composto ativo por esterases localizadas predominantemente no fígado. Interações medicamentosas que envolvem competição por esterases não foram relatadas extensivamente na literatura. A baixa ligação de oseltamivir e do metabólito ativo com proteínas não sugere probabilidade de interações por deslocamento do fármaco.
Estudos *in vitro* demonstraram que nem o fosfato de oseltamivir nem o seu metabólito ativo são bons substratos para as oxidases de função mista P450 ou para glucoroniltransferases. Não há base de mecanismo para a interação com contraceptivos orais.
A cimetidina, inibidor não específico das isoformas do citocromo P450 e competidor para secreção tubular renal de fármacos básicos ou catiônicos, não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas de oseltamivir ou de seus metabólitos ativos.
As interações clinicamente importantes do fármaco, envolvendo competição para a secreção tubular renal, são improváveis devido à margem de segurança já conhecida para a maioria desses fármacos às características de eliminação do metabólito ativo (filtração glomerular e secreção tubular aniônica) e à capacidade de excreção dessas vias. A coadministração de probenecida resulta no aumento de, aproximadamente, duas vezes na exposição ao metabólito ativo, devido à diminuição na secreção tubular ativa no rim. Entretanto, por causa da ampla margem de segurança do metabólito ativo, não é necessário ajuste de dose quando coadministrado com probenecida.
A coadministração com amoxicilina não altera as concentrações plasmáticas dos dois compostos, indicando que a competição pela via de secreção aniônica é fraca. A coadministração com paracetamol não altera as concentrações plasmáticas de oseltamivir, de seu metabólito ativo ou do paracetamol. Nenhuma interação farmacocinética entre oseltamivir ou seu principal metabólito tem sido observada quando coadministrado com paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio), varfarina, rimantadina ou amantadina.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gripxia® deve ser mantido em temperatura ambiente (de 15 a 30 ºC).
Gripxia® cápsulas possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Gripxia® cápsulas de 30 mg cor amarela.
Gripxia® cápsulas de 45 mg de cor branca.
Gripxia® cápsulas de 75 mg compostas por um corpo branco e uma tampa amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados ou com data de validade vencida
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado.
Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Posologia

Dosagem padrão

Tratamento da gripe

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

Adultos e adolescentes

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

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose recomendada de fosfato de oseltamivir a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

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

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

Profilaxia da gripe

Adultos e adolescentes

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

Crianças entre 1 e 12 anos de idade

Dose profilática recomendada de fosfato de oseltamivir a crianças com idade entre 1 e 12 anos:

PESO CORPORAL	PROFILAXIA POR DEZ DIAS*
≤ 15 kg	30 mg, uma vez ao dia
> 15 a 23 kg	45 mg, uma vez ao dia
> 23 a 40 kg	60 mg, uma vez ao dia
> 40 kg	75 mg**, uma vez ao dia

* Ou por tempo prolongado de acordo com orientação médica.

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

Seguir as instruções abaixo a fim de garantir a correta dosagem, utilizando cápsulas de 30, 45 ou 75 mg: Adultos, adolescentes ou crianças que não conseguem ingerir cápsulas podem receber doses apropriadas de fosfato de oseltamivir abrindo as cápsulas e transferindo todo o conteúdo para uma pequena quantidade (no máximo 1 colher de chá) de alimentos adocicados, tais como calda de chocolate, mel (apenas para crianças com 2 anos de idade ou mais velhas), açúcar mascavo ou refinado dissolvido em água, cobertura de sobremesa, leite condensado, calda de frutas ou iogurte, para mascarar o sabor amargo (veja as instruções de preparo abaixo).

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

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

> 40 Kg	1 cápsula de 75 mg, duas vezes ao dia	1 cápsula de 75 mg, uma vez ao dia

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

Repita esse procedimento para cada dose que será administrada.

Instruções especiais de dosagem

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, tanto para o tratamento quanto para a profilaxia da gripe (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de fosfato de oseltamivir em crianças abaixo de 1 ano de idade ainda não foram estabelecidas e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado para essa faixa etária (vide item "3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Pacientes com insuficiência renal

Tratamento da gripe: não são necessários ajustes de dose para pacientes com depuração de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com depuração de creatinina de >30 – 60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de fosfato de oseltamivir, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Para pacientes com depuração de creatinina entre 10 e 30 mL/min, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de fosfato de oseltamivir, uma vez ao dia, durante cinco dias, ou, para crianças, doses de acordo com o peso corporal, uma vez por dia, durante cinco dias. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30 mg desse medicamento pode ser administrada antes do início da diálise se os sintomas de gripe aparecerem dentro de 48 horas entre as sessões de diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos, a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão de hemodiálise. Para diálise peritoneal, a dose de 30 mg de fosfato de oseltamivir administrada antes do início da diálise seguida de doses de 30 mg adicionais administradas a cada 5 dias é recomendada para tratamento (vide item "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em situações clínicas especiais"). A farmacocinética de oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, depuração de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

Profilaxia da gripe: não são necessários ajustes de doses para pacientes com depuração de creatinina superior a 60 mL/min. Em pacientes com depuração de creatinina de >30 – 60 mL/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 30 mg de fosfato de oseltamivir uma vez ao dia. Para pacientes com depuração de creatinina entre 10 e 30 mL/min recebendo este medicamento, recomenda-se que a dose seja reduzida para uma cápsula de 30 mg de fosfato de oseltamivir em dias alternados, por tempo a critério médico, ou para crianças, doses de acordo com o peso corporal, em dias alternados, por tempo a critério médico. Em pacientes submetidos à hemodiálise, uma dose inicial de 30 mg de fosfato de oseltamivir pode ser administrada antes do início da diálise. Para manter a concentração plasmática em níveis terapêuticos, a dose de 30 mg deve ser administrada após cada sessão alternada de hemodiálise. Para diálise peritoneal, uma dose inicial de 30 de fosfato de oseltamivir administrada antes do início da diálise e seguida de doses de 30 mg adicionais administradas a cada 7 dias é recomendada para profilaxia (vide item "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em situações clínicas especiais"). A farmacocinética de oseltamivir não foi estudada em pacientes com doença renal terminal (isto é, depuração de creatinina inferior a 10 mL/min) não submetidos a diálise. Desta forma, não é possível recomendar dose para esse grupo de pacientes.

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

Pacientes imunocomprometidos

Tratamento da gripe: a duração de tratamento recomendada para pacientes imunocomprometidos é de 10 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário (vide itens "2. Resultados de eficácia" e "9. Reações adversas").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global do tratamento com este medicamento está baseado em dados de 2.646 pacientes adultos / adolescentes e 859 pacientes pediátricos com gripe, e em dados de 1.943 pacientes adultos / adolescentes e 148 pacientes pediátricos recebendo fosfato de oseltamivir como profilaxia para gripe em estudos clínicos. Em estudos de tratamento em adultos / adolescentes, as reações adversas relatadas com mais frequência foram náusea, vômito e dor de cabeça. A maioria destas reações adversas foi relatada em situações únicas e ocorreu tanto no primeiro ou no segundo dia de tratamento e foram resolvidas espontaneamente dentro de 1 – 2 dias. Em estudos de profilaxia em adultos / adolescentes, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram náusea, vômito, dor de cabeça e dor. Em crianças, a reação adversa mais comumente relatada foi vômito. Na maioria dos pacientes, estes eventos não ocasionaram descontinuação do fosfato de oseltamivir.

Resumo tabelado de reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento em estudos clínicos são listadas conforme a classificação MedDRA de sistemas de órgãos. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento (Tabela 1) é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000).

Tratamento e profilaxia da gripe em adultos e adolescentes

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

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

O perfil de segurança relatado em indivíduos que receberam a dose recomendada desse medicamento para profilaxia (75 mg uma vez ao dia por até 6 semanas) foi qualitativamente similar ao observado em estudos de tratamento (Tabela 1), apesar da duração maior da dose nos estudos de profilaxia.

Tabela 1. Resumo das reações adversas em ≥1% dos pacientes adultos e adolescentes que receberam oseltamivir para tratamento ou profilaxia da gripe em estudos clínicos (diferença do placebo ≥1%)

Sistema de classificação de órgãos para reação adversa ao	Estudos de tratamento	Profilaxia	Categoria da frequência[a]

medicamento	Oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia) N=2.646	Oseltamivir (75 mg uma vez ao dia) N=1.943	
Distúrbios gastrintestinais			
- Náusea	10%	8%	muito comum
- Vômito	8%	2%	comum
Distúrbios do sistema nervoso			
- Dor de cabeça	2%	17%	muito comum
Distúrbios gerais			
- Dor	<1%	4%	comum

[a]A categoria da frequência é reportada apenas no grupo de oseltamivir.

Estudos de tratamento e profilaxia em crianças ≥ 1 ano de idade

Um total de 1.481 crianças (incluindo crianças saudáveis entre 1 e 12 anos e crianças asmáticas entre 6 e 12 anos) participou de estudos clínicos de tratamento com oseltamivir para gripe. Um total de 859 crianças recebeu tratamento com a suspensão oral de oseltamivir.

A reação adversa que ocorreu em ≥1% das crianças com idade entre 1 – 12 anos que receberam oseltamivir em estudos clínicos para tratamento da gripe adquirida naturalmente (n=859) e que tiveram incidência de pelo menos 1% maior no grupo de fosfato de oseltamivir quando comparado ao placebo (n= 622) foi vômito (16% com oseltamivir *vs*. 8% com placebo). Dentre as 148 crianças que receberam a dose recomendada desse medicamento uma vez ao dia em um estudo de profilaxia pós-exposição com contato domiciliar (n= 99) e em outro estudo separado pediátrico de profilaxia de 6 semanas (n= 49), vômito foi a reação adversa mais frequente (8% com oseltamivir vs.2% no grupo sem profilaxia). Fosfato de oseltamivir foi bem tolerado nestes estudos e os eventos adversos estão consistentes com aqueles anteriormente observados em estudos pediátricos de tratamento.

Tratamento e profilaxia da gripe em pacientes geriátricos

Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança entre os 942 indivíduos com 65 anos de idade ou mais que receberam fosfato de oseltamivir ou placebo, em comparação à população mais jovem (até 65 anos).

Tratamento e profilaxia da gripe em indivíduos imunocomprometidos

O tratamento da gripe em pacientes imunocomprometidos foi avaliado em dois estudos que receberam doses padrão ou regimes de altas doses (dose dupla ou dose tripla) de fosfato de oseltamivir (vide item "2. Resultados de Eficácia"). O perfil de segurança desse medicamento observado neste estudo foi consistente com aquele observado em estudos clínicos anteriores em que fosfato de oseltamivir foi administrado para o tratamento da gripe em pacientes não imunocomprometidos em todas as faixas etárias (pacientes saudáveis ou pacientes em "risco" [ou seja, aqueles com comorbidades respiratórias e/ou cardíacas]).

A reação adversa ao medicamento mais frequente relatada em crianças imunocomprometidas foi vômito (28%).

Em um estudo de profilaxia de 12 semanas em 475 indivíduos imunocomprometidos, incluindo 18 crianças de 1 – 12 anos de idade, o perfil de segurança em 238 indivíduos recebendo fosfato de oseltamivir foi consistente com o previamente observado em estudos clínicos de profilaxia com fosfato de oseltamivir.

Experiência pós-comercialização

Os eventos adversos a seguir foram identificados durante o período de pós-comercialização do fosfato de oseltamivir. Como estes eventos foram reportados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com segurança suas frequências e / ou estabelecer relação causal com a exposição a fosfato de oseltamivir.

Alteração de pele e de tecido subcutâneo: hipersensibilidade tais como reações alérgicas de pele incluindo dermatites, *rash*, eczema, urticária, eritema multiforme, alergia, reações anafiláticas ou anafilactoides, edema de face, síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica têm sido reportados.

Alteração hepatobiliar: hepatite e elevação de enzimas hepáticas têm sido reportados em pacientes com síndrome gripal recebendo oseltamivir.

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

Alterações gastrintestinais: sangramentos gastrintestinais foram observados após o uso desse medicamento**.** Em particular, quadros de colite hemorrágica regrediram ao final da gripe ou quando o tratamento com fosfato de oseltamivir foi interrompido.

Alterações em exames laboratoriais

Elevação das enzimas hepáticas foi relatada em pacientes com síndrome gripal recebendo oseltamivir (vide item "9. Reações adversas – Experiência pós-comercialização).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose com este medicamento foram reportados em estudos clínicos e durante a experiência de pós-comercialização. Na maioria dos casos de superdose, não foram reportados eventos adversos. Os eventos adversos reportados após uma superdose foram semelhantes em sua natureza e distribuição aos observados com doses terapêuticas de fosfato de oseltamivir (vide item Reações adversas).

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0611
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado e produzido por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira – SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.



R_0611_0-1