

ESTIMORAL[®]

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA

Comprimidos

3 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



ESTIMORAL[®]

lisado bacteriano

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*,
Streptococcus mitis, *Streptococcus pneumoniae*,
Klebsiella pneumoniae, *Branhamella catarrhalis*,
Haemophilus influenzae

APRESENTAÇÕES

Estimoral[®] é apresentado em embalagens com 14 ou 28 comprimidos que contêm 3 mg de lisado bacteriano.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Estimoral[®]** contém 3 mg de lisado bacteriano com pelo menos 1×10^9 bactérias de cada uma das seguintes cepas:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus*

influenzae..... 3 mg

Ingredientes não ativos* q.s.p..... 1 comprimido

*celulose microcristalina, manitol, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Profilaxia em crianças e adultos de infecções recorrentes do trato respiratório, tais como rinite, sinusite, otite, faringite, laringite, bronquite e suas formas compostas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de **Estimoral[®]** foi avaliada em estudos duplos-cegos controlados com placebo e em estudos abertos.

Em um dos estudos duplos-cegos controlados com placebo, 150 pacientes adultos receberam **Estimoral[®]** e 153 receberam placebo (uma cápsula ao dia por três períodos de administração de 28 dias, separados por intervalos de 28 dias). Foi demonstrado um efeito clinicamente relevante de **Estimoral[®]** após um ciclo de imunização e um ciclo de reforço, levando a uma redução de 18% na taxa de infecções, em comparação com o grupo tratado com placebo. Além disso, o escore de gravidade máximo dos sintomas clínicos na 24^a semana foi favorável a **Estimoral[®]** ($p = 0,011$), resultando em uma redução de cerca de um quarto, em comparação com o escore de placebo. Do ponto de vista estatístico e em comparação com o ano anterior, o número de infecções também foi significativamente mais baixo com **Estimoral[®]** do que com placebo.

Em outro estudo, 65 crianças foram tratadas com **Estimoral[®]** ou placebo diariamente por dois ciclos de 28 dias, com um intervalo de 28 dias sem tratamento. Demonstrou-se resposta clínica ao tratamento ativo refletida em reduções não significativas no número médio de dias com infecções (3,45 dias = 24%) e na gravidade das infecções (redução de aproximadamente 12% no escore).

Outro estudo duplo-cego conduzido em 233 crianças, com esquema de administração de **Estimoral[®]** idêntico ao estudo anteriormente descrito, uma diferença significativa ($p = 0,025$)

foi observada entre o escore de gravidade dos sintomas de **Estimoral**[®] e aquele do placebo após o segundo período de tratamento. Nesse mesmo período, houve redução pela metade do número de infecções no grupo de **Estimoral**[®] em comparação com o grupo de placebo. O número médio de dias de infecção também foi mais baixo no grupo de **Estimoral**[®], em comparação com o grupo de placebo (0,90 *versus* 1,68; $p = 0,023$), e o uso de antibióticos foi menor (três infecções no grupo de **Estimoral**[®] *versus* 12 no grupo de placebo, número não estatisticamente significativo).

Um estudo duplo-cego examinou crianças e adultos com um grande número de infecções por ano. No grupo A, 124 crianças receberam **Estimoral**[®] e 76 receberam placebo, enquanto no grupo B, 142 adultos receberam **Estimoral**[®] e 90 receberam placebo. Uma redução estatisticamente significativa foi observada durante o segundo período de tratamento no escore de gravidade clínica para o grupo A (2,56 no grupo de **Estimoral**[®] *versus* 4,82 no grupo de placebo; $p = 0,038$) e para o grupo B (2,20 *versus* 4,86; $p = 0,0046$). O número de infecções também foi significativamente reduzido pelo tratamento com **Estimoral**[®], em comparação com placebo no grupo A ($p = 0,016$; taxa de infecções por paciente: 0,36 *versus* 0,58) e no grupo B ($p = 0,032$; taxa de infecções por paciente: 0,22 *versus* 0,39), assim como a duração das infecções (grupo A: $p = 0,0255$; 1,74 *versus* 3,28 dias; e grupo B: $p = 0,038$; 1,5 *versus* 3,33 dias). A gravidade das infecções foi significativamente reduzida apenas para o grupo B ($p = 0,005$).

Evidências que dão suporte à eficácia de **Estimoral**[®] foram obtidas a partir de estudos abertos, nos quais, em geral, um benefício estatisticamente significativo, em comparação com o placebo, foi observado durante o segundo ciclo de tratamento (reforço).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O efeito de **Estimoral**[®] está baseado na ativação dos mecanismos específicos e não específicos de defesa do sistema imune das mucosas.

Após administração oral, os antígenos originários do tecido linfoide e intestinal proporcionam um aumento da imunidade específica em todas as mucosas. Adicionalmente, **Estimoral**[®] estimula vários mecanismos de defesa não específicos.

Estudos experimentais registraram os seguintes efeitos sobre o sistema imunológico específico e não específico:

- Aumento das células produtoras de IgA nas placas de Peyer;
- Aumento do IgA secretor na mucosa;
- Aumento de IgA específico no soro;
- Aumento da atividade fagocitária;
- Estimulação da ativação e proliferação dos linfócitos T (especialmente as células T-helper);
- Estimulação da produção das citocinas, como a gama interferona (no tecido linfoide associado ao brônquio e nos linfócitos mesentéricos), a interleucina-2 (nos linfonodos mesentéricos), a interleucina-5 e a interleucina-6 (no tecido linfoide associado ao brônquio);
- Diminuição da reação inflamatória pulmonar através da redução das concentrações de PMN-elastase.

As estruturas antigênicas contidas no **Estimoral**[®] são absorvidas pelo epitélio intestinal e agem sobre as células do sistema imunológico intestinal. Após o processamento dos antígenos, ocorre uma indução dos mecanismos de defesa de todo o sistema imune das mucosas, incluindo o trato brônquico.

Farmacocinética

Devido à composição complexa do produto, as propriedades farmacocinéticas não puderam ser investigadas em estudos ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) formais. Os resultados dos estudos farmacodinâmicos em animais, da cultura de tecidos humanos e de estudos clínicos posteriores dão suporte à absorção dos componentes do lisado bacteriano pelo epitélio intestinal e à sua exposição subsequente a células do GALT (tecido linfoide associado

ao intestino). Após o processamento do lisado bacteriano, os mecanismos de defesa são estabelecidos no sistema imune comum das mucosas, incluindo a árvore brônquica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Estimoral[®] não deve ser prescrito em casos de gastroenterite aguda ou doenças autoimunes.

Estimoral[®] não é recomendado para gestantes.

Os estudos realizados até o momento não evidenciaram efeitos teratogênicos ou embriotóxicos, porém, seu uso durante a gestação não é recomendado. Caso seja diagnosticada a gravidez durante o tratamento, deve-se simplesmente interromper o uso de Estimoral[®].

Categoria B de risco para uso durante a gestação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estimoral[®] não deve ser prescrito a crianças menores de um ano, pois seu sistema imunológico ainda não está inteiramente formado.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral: pode ocorrer infecção do trato respiratório durante o tratamento com Estimoral[®], o que não significa que Estimoral[®] não é eficaz, pois o aumento da resistência do organismo às infecções requer tempo. Caso seja necessária a administração de antibióticos, essa pode ser feita juntamente com Estimoral[®]. Ressalta-se que Estimoral[®] não pode substituir a terapia com antibióticos.

Lactação: o uso de Estimoral[®] pode estimular a formação de anticorpos na mucosa que podem ser encontrados no leite materno. O produto poderá ser usado durante a lactação a critério médico.

O produto poderá ser usado por pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções comuns ao medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de possíveis interações de Estimoral[®] com outros medicamentos; entretanto, é possível uma diminuição da eficácia de Estimoral[®] no caso de administração concomitante de imunossupressores.

Durante o tratamento com Estimoral[®], assim como com qualquer outro medicamento, o paciente deve evitar o uso de bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 - 30°C), protegido da luz e da umidade.

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de Estimoral[®] é 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.

Os comprimidos de Estimoral[®] são redondos, convexos, de cor creme (levemente amarelada).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Estimoral[®] deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, devendo o comprimido ser deglutido inteiro com um pouco de líquido, pela manhã e em jejum. Deve-se iniciar o tratamento tomando o comprimido com a marcação do dia correto da semana.

Posologia

Adultos e crianças: um comprimido diário, por via oral, pela manhã e em jejum.

A terapia deve ser administrada em dois períodos de 28 dias, intercalados por um intervalo de 28 dias sem tratamento.

A terapia deverá ser iniciada no período em que não há infecção. Em caso de infecção aguda, **Estimoral**[®] não substitui a terapia por antibióticos, porém pode ser administrado concomitantemente.

Caso haja esquecimento da administração de **Estimoral**[®] pela manhã, pode-se tomar o comprimido esquecido ao longo do dia. A administração desse comprimido deve ser realizada 30 minutos antes da refeição.

Caso o esquecimento da administração ocorra durante um ou mais dias, deve-se prosseguir com o tratamento e tomar um comprimido em cada um dos dias seguintes até que todos os 28 comprimidos tenham sido tomados. Se houver esquecimento da administração durante um dia, não se deve tomar dois comprimidos no dia seguinte. Deve-se lembrar de continuar o tratamento tomando o próximo comprimido com a marcação do dia correto da semana, ou seja, deve-se pular os comprimidos marcados com os dias da semana que correspondem aos dias esquecidos. Somente após o final da cartela é que esses comprimidos esquecidos devem ser tomados.

Caso haja esquecimento da ingestão de vários comprimidos, a eficácia completa de **Estimoral**[®] não é garantida.

Se erroneamente forem ingeridos dois comprimidos em vez de um no mesmo dia, não se deve tomar o medicamento no dia seguinte e, no próximo dia, deve-se continuar a tomar os comprimidos marcados com os dias da semana corretos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer leves distúrbios gastrointestinais. Em raros casos foram observadas reações dermatológicas localizadas (*rash* cutâneo).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Após a ingestão de vários comprimidos de **Estimoral**[®], podem ocorrer distúrbios gastrointestinais e diarreia. Reações adversas sérias não são esperadas. Se ocorrer superdose acidental, recomenda-se instituir as medidas de suporte clínico.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS – 1.0454.0168

Farm. Resp.: Dr. Eduardo Mascari Tozzi - CRF-SP n° 38.995

Fabricado por:

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1D – 85276 Pfaffenhofen / IIm - Alemanha

Importado e registrado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP

CNPJ - 60.874.187/0001-84

Embalado e distribuído por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Rua Dr. Giacomo Chiesi, nº 151 – Estrada dos Romeiros, km 39,2
Santana de Parnaíba – SP
CNPJ 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada – Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-114525
www.chiesi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

B08



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados da alteração de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens alterados	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14.10.2014	NA	BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	3 mg X 14 comprimidos 3 mg X 28 comprimidos
15.01.2014	0035829/14-1	BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação ao Guia de submissão eletrônica de texto de bula, de 18 de março de 2013, e teve o objetivo de encaminhar os arquivos para publicação no novo Sistema Eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	3 mg X 14 comprimidos 3 mg X 28 comprimidos