



PAXORAL

(lisado bacteriano)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula

3,5mg e 7,0mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

PAXORAL
lisado bacteriano

APRESENTAÇÕES

PAXORAL pediátrico

Cápsula: 3,5mg de lisado bacteriano. Embalagem com 10 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

PAXORAL adulto

Cápsula: 7mg de lisado bacteriano. Embalagens com 10 ou 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PAXORAL pediátrico (3,5mg)

Cada cápsula contém:

lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (contido em 20mg de liofilizado padrão).....3,5mg
excipientes q.s.p.1 cápsula
(amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, manitol)

PAXORAL adulto (7mg)

Cada cápsula contém:

lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (contido em 40mg de liofilizado padrão).....7mg
excipientes q.s.p.1 cápsula
(amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, manitol)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para a terapia adjuvante em todos os processos infecciosos do trato respiratório e prevenção de recidivas e da transição para o estado crônico. É especialmente recomendado como terapia auxiliar nos seguintes casos: bronquites aguda e crônica, amigdalite, faringite, laringite, rinite, sinusite e otite; infecções resistentes aos antibióticos convencionais; complicações bacterianas decorrentes de infecções vírais do trato respiratório, especialmente na criança e no idoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do medicamento foi avaliada em pacientes com infecções recorrentes respiratórias ou de ouvido, nariz e garganta em 116 crianças de 6 meses a 19 anos de idade. O estudo foi aleatorizado, duplo-cego e compreendeu um período de tratamento de 90 dias, seguido de um período de observação de 90 dias sem a droga de teste.

Sessenta e uma crianças receberam 3,5mg do medicamento nos primeiros 10 dias de três meses consecutivos entre outono e inverno, e 55 crianças receberam placebo. Durante os 180 dias do estudo, 39,5% dos pacientes que tomaram o medicamento permaneceram livres de infecções, contra 16,5% dos que tomaram placebo ($P < 0,01$). Além disso, 44% dos pacientes tratados com o medicamento não necessitaram de antibióticos, contra 23,5% dos que tomaram placebo ($P < 0,05$). E mais: essas diferenças foram ainda maiores em crianças com idade de 6 anos ou menos (34% contra 3,5% quanto à ausência de infecções [$P < 0,01$], e 37% contra 10% quanto à necessidade de uso de antibióticos [$P < 0,05$]) (Quadro 1). Durante todo o estudo, a tolerância ao medicamento foi muito boa, e não se observou nenhum efeito colateral clinicamente importante.

Este estudo confirmou a eficácia do medicamento na prevenção de ITR (infecções do trato respiratório) recorrentes em crianças¹

Quadro 1. Crianças com 6 anos de idade ou menos, com infecções respiratórias e de ouvido, nariz e garganta, das quais 35 foram tratadas com OM-85 BV e 29 com placebo: status durante o tratamento e acompanhamento. Reproduzido de Paupe, 1991.

	Dias 0-90 ^a		Dias 90-180 ^b		Dias 0-180	
	OM-85 BV	Placebo	OM-85 BV	Placebo	OM-85 BV	Placebo
Número de pacientes sem infecção	12 (34%)	1 (3,5%) $P < 0,01$	23 (66%)	5 (17 %) $P < 0,001$	12 (34%)	1 (3,5%) $P < 0,01$
Número de pacientes sem tratamento concomitante	12 (34%)	1 (3,5%) $P < 0,01$	23 (66%)	6 (21%) $P < 0,01$	12(34%)	1 (3,5%) $P < 0,01$
Número de pacientes sem antibiótico concomitante	13 (37%)	4 (14 %) $P < 0,05$	27 (77%)	10 (34,5%) $P < 0,001$	13 (37%)	3 (10%) $P < 0,05$

^a Período de tratamento

^b Período de acompanhamento sem a droga de teste

Em outro estudo clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, 423 crianças que frequentavam creches foram tratadas com lisado bacteriano durante 3 meses, com um período de acompanhamento de 4,5 meses. O grupo de tratamento excluiu crianças com menos de 6 meses de idade, pois elas ainda estão protegidas por seus anticorpos maternos.

O tratamento consistiu na administração de 3,5mg do medicamento por via oral durante 10 dias consecutivos em cada um de 3 meses sucessivos (outubro, novembro e dezembro). As crianças foram então monitoradas para episódios infecciosos (definidos como uma ocorrência aguda de ITR superior, com duração de pelo menos 48 horas e resultando em tratamento específico). Episódios distintos foram contados, se separados por uma semana livre de sintomas.

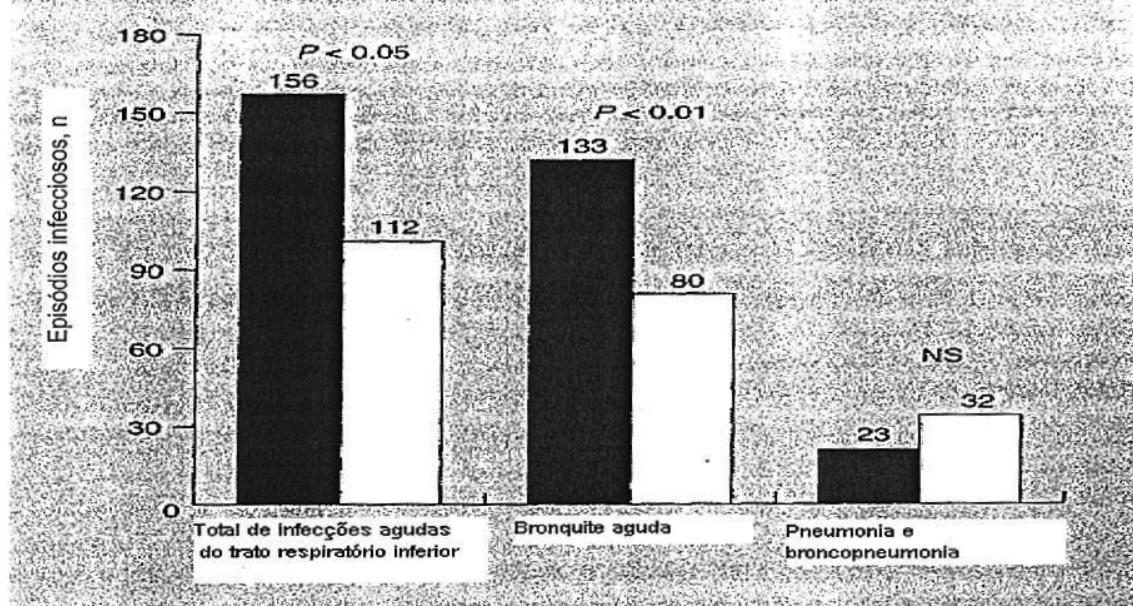
Os resultados do estudo indicaram que durante o período de tratamento o risco de apresentar três ou mais episódios de ITR superior foi significativamente reduzido em 48%. Além disso, o risco de um ou mais episódios de gastroenterite foi igualmente reduzido. Curiosamente, a eficácia da droga aumentou significativamente de acordo com a idade das crianças (o risco relativo de infecção foi menor em crianças com idade > 18 meses). Isto indica que um sistema imunológico maduro beneficia-se da ação do medicamento.²

Estudo duplo-cego posterior foi realizado em pacientes que sofriam de bronquite crônica, durante 6 meses consecutivos (outono-inverno). Cento e quatro pacientes na faixa de 20-69 anos de idade receberam uma cápsula do medicamento (7mg) ou placebo diariamente durante 30 dias. Um mês após receberam uma cápsula diariamente, de medicamento ou de placebo, nos 10 primeiros dias de 3 meses consecutivos. A duração global e média dos episódios infecciosos agudos foi significativamente reduzida nos pacientes tratados com o produto (239 dias) quando comparada ao placebo (347 dias, $P < 0,001$). Além disso, o uso de tratamento antibiótico concomitante também caiu significativamente nos pacientes tratados com o produto. Os autores concluíram que o medicamento foi bem tolerado (apenas 1 paciente relatou efeitos colaterais) e eficaz na prevenção de ITRs em pacientes com bronquite crônica.³

A eficácia do produto como medicamento preventivo contra bronquite aguda em idosos também foi avaliada. Trezentos e cinquenta e quatro pacientes com bronquite crônica foram recrutados em 25 instituições para idosos e incapacitados (todos os pacientes tinham tido pelo menos quatro infecções do trato respiratório inferior no período anterior de referência de 6 meses). Foi realizado um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo, durante um período de 6 meses. Os pacientes receberam 7mg do produto ou placebo durante 10 dias por mês nos primeiros 3 meses do estudo, e a incidência de ITRs foi registrada. Durante o período do estudo, o total de ITRs agudas caiu 28% nos pacientes tratados com o produto (Figura 1, [$P < 0,05$]). Além disso, o número de episódios agudos de bronquite reduziu-se em 40% ($P < 0,01$).

Isso foi associado a uma queda significativa no número de prescrições de antibióticos (28%, [$P < 0,05$]) e de mucolíticos (38%, [$P < 0,01$]) no grupo tratado com o medicamento. Nenhum dos pacientes se queixou de efeitos colaterais específicos; verificou-se também que o medicamento proporcionou proteção eficaz contra ITRs nos idosos.⁴

Figura 1. Número de infecções do trato respiratório inferior. Colunas cheias, placebo (n = 143); Colunas vazias, OM-85 BV (n = 147); NS, não significativo. Reproduzido de Orcei et al, 1994.



Foi realizado estudo duplo-cego, multicêntrico em pacientes adultos de ambos os sexos, portadores de exacerbação aguda de bronquite crônica (EABC). O objetivo do estudo foi a redução do número de EABC durante o período do estudo.

O estudo envolveu 276 pacientes (142 no grupo OM-85 BV, com idade de 57 ± 10 anos, sendo 44,8% deles do sexo masculino e 131 pacientes, com idade de 58 ± 10 anos, sendo 55,6% do sexo masculino, no grupo placebo). Os dois grupos eram comparáveis na admissão ao estudo, exceto pelo sexo.

Uma análise estatística medindo a média acumulada do número de EABC, mostrou uma diferença significativa a favor do grupo OM-85 BV ($P=0,03$). Ao final do tratamento ativo, o número de EABC foi 29% menor no grupo OM-85 BV comparado com o grupo tratado com placebo. Ao final do quinto mês de tratamento obteve-se $P=0,03$. Após 1 mês de seguimento sem tratamento, ainda havia uma redução estatística a favor do grupo que havia sido tratado com OM-85 BV, da ordem de 23,6% ($P=0,08$). A proporção de pacientes com 2 ou mais episódios de EABC foi significativamente menor no grupo tratado com OM-85 BV, quando comparado ao grupo placebo, sendo 17,3% no grupo OM-85 BV versus 29,5% no grupo placebo ($P<0,025$).

Os autores concluem que os pacientes com bronquite crônica, tratados durante uma exacerbação aguda do quadro respiratório, o tratamento com OM-85 BV proporcionou uma redução significativa do número de EABC durante os 6 meses do estudo.⁵

Schaad et al. relataram um estudo controlado por placebo em crianças com quadros recorrentes de infecção do trato respiratório superior (ITRS), objetivando a redução destas infecções.

O estudo foi duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo, multicêntrico, englobando 232 pacientes portadores de ITRS. O tratamento constituiu-se de 1 cápsula diária durante o Mês 1 e durante 10 dias nos Meses de 3 a 5. Infecção do trato respiratório superior foi definida pela presença durante dois dias ou mais de pelo menos dois dos seguintes sintomas: rinite, faringite, tosse, rouquidão, febre de ao menos 38,5°C ou prescrição de antibióticos relacionados à ITRS. A infecção deveria ter ocorrido após pelo menos um mês sem antibióticos para ser considerada como um novo episódio. Os pacientes eram avaliados uma vez ao mês.

Os resultados mostraram que os pacientes do grupo OM-85 BV tiveram uma incidência menor de ITRS tanto na análise de eficácia por intenção de tratamento quanto por protocolo. Durante o período de estudo, 30 pacientes (17 no grupo OM-85 BV e 13 no placebo) não tiveram novos episódios de ITRS. A análise de variância demonstrou uma incidência menor de ITRS no grupo tratado com OM-85 BV ($N=120$) em comparação com o grupo placebo ($N=100$), ($P=0,05$). Ao final do tratamento o número médio de ITRS no grupo OM-85 BV foi de $1,80 \pm 1,21$ versus $2,20 \pm 1,50$ no grupo placebo ($P<0,05$). Ao final do período de seguimento, ou seja, 1 mês depois, no grupo OM-85 BV o número médio de ITRS foi de $2,12 \pm 1,44$ versus $2,48 \pm 1,63$ no grupo placebo ($P<0,01$). A diferença acumulada no número de episódios de ITRS foi -0,4 episódios por paciente nos 5 meses de seguimento (significando uma redução de 16% a favor do grupo OM-85 BV). Ao final do período de tratamento ativo, o número de pacientes com 3 ou mais ITRS foi menor no grupo OM-85 BV (25,6%, 95% IC, 17,8 % - 33,4%), versus (40,4%, 95% IC, 30,8% - 50,0%) no grupo placebo. Assim, a maior redução ocorreu em pacientes tendo mais de 3 ITRS durante o período de estudo. A odds ratio para > 3 ITRS foi 0,51 (95% IC, 0,29 – 0,91) e 0,65 (95%, 0,37 – 1,11) após 5 e 6 meses para o grupo OM-85 BV e placebo, respectivamente. A diferença observada entre o grupo OM-85 BV e placebo foi independente da idade, mas foi mais pronunciada em pacientes relatando um número maior de ITRS nos anos anteriores.

Os autores concluem que OM-85 BV reduziu significativamente a frequência de ITRS, especialmente em crianças com história de infecções respiratórias frequentes.⁶

Referências bibliográficas:

1. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85BV) for upper respiratory infections. *Respiration*. 1991;58(3-4):150-4.
2. Collet JP; Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 648-52.
3. Cvoriscec B, Ustar M, Pardon R, et al. Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled multicentre study. *Respiration*. 1989;55(3):129-35.
4. Orcei B, Delclaux B, Baud M, et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1994;7(3):446-52.
5. Solèr M, Müllerlein R, Cozma G on behalf of the Swiss-German OM-85 study group. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease.

Respiration 2007; 74: 26-32.

6. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H, Immunostimulation with OM-85 BV in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest 2002 ; 122: 2042-2049.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento é um composto imunoestimulante cujo princípio ativo consiste em um lisado bacteriano liofilizado de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguinis* e *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Estimula a imunidade, fortalecendo a resistência às infecções do sistema respiratório e reduzindo o risco de recidivas. Esta ação tem sido demonstrada no homem pelo aumento no nível de linfócitos T circulantes, de IgA secretora e pela resposta não específica a抗ígenos, através do estímulo sobre os macrófagos e mediadores imunológicos.

O medicamento tem um grande número de efeitos sobre os macrófagos alveolares (AMs) de pacientes com bronquite crônica. Ele regula para cima tanto a migração aleatória como a estimulada pela formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP), regula para cima a liberação de superóxido basal e induzida, estimula a fagocitose e a produção da citosina IFN-γ, que inibe a replicação viral. O medicamento, portanto, regula para cima a atividade dos macrófagos no trato respiratório de pacientes que sofrem de bronquite crônica. Isto pode explicar a capacidade do medicamento de evitar infecções nesses pacientes.

Em outro estudo observou-se que o produto regula para cima significativamente os níveis secretórios de imunoglobulina em pacientes com bronquite e em voluntários saudáveis. Ele aumenta os níveis de IgA no lavado broncoalveolar (BAL) na bronquite crônica e aumenta o IgA salivar e os níveis séricos de IgG e IgM em voluntários saudáveis. O produto tem, portanto, um efeito imunológico sobre um grande número de mucosas em todo o organismo, proporcionando anticorpos protetores e ajudando a evitar infecções.

Os sinais de melhora nos sintomas podem ocorrer em um prazo variável de dias, após o início do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento deve ser interrompido caso ocorram reações cutâneas e distúrbios respiratórios de longa duração, uma vez que estes podem ser reflexos de reações de hipersensibilidade. O tratamento também deve ser interrompido no caso de distúrbios gastrintestinais duradouros.

Com base no conhecimento atual, a administração de PAXORAL para crianças com idade inferior a 6 meses não é recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos, nesta faixa etária, não foram estabelecidos.

Gravidez - Categoria de risco – B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Como uma medida de precaução, é preferível evitar a utilização de PAXORAL durante a gravidez.

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

Lactação - Não se dispõe de informações em relação à passagem da substância para o leite materno. Portanto, recomenda-se evitar o uso do produto em mulheres que estejam amamentando ou suspender a amamentação nos casos em que a administração do produto é indispensável.

Este medicamento não afeta a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas, até o momento, interações com alimentos ou com outros medicamentos. Não há nenhum caso de incompatibilidade conhecido até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 36 meses, a partir da data de sua fabricação.

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

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

Aspecto físico:

PAXORAL pediátrico: cápsula nº 03, de cor azul e branca, contendo pó bege claro.

PAXORAL adulto: cápsula nº 03, de cor azul, contendo pó bege claro.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

Este medicamento deve ser tomado em jejum.

Cápsulas de uso adulto: a dose no tratamento de episódios agudos é de 1 cápsula ao dia, com o estômago vazio, até o desaparecimento dos sintomas, por um período mínimo de 10 dias. Nos casos em que forem necessários antibióticos, este medicamento deve ser administrado em conjunto, desde o início do tratamento.

A dose no tratamento de prevenção de recidiva (reaparecimento de infecção) é de 1 cápsula ao dia, com o estômago vazio, durante 10 dias seguidos por mês, durante 3 meses.

Dose máxima diária recomendada: 1 cápsula/dia equivalente a 7 mg/dia de lisado bacteriano.

Cápsula de uso pediátrico: o tratamento para crianças entre 6 meses e 12 anos de idade é igual ao tratamento dos adultos. O PAXORAL (lisado bacteriano) cápsulas pediátricas contém metade da dose de PAXORAL (lisado bacteriano) adulto.

As cápsulas de PAXORAL pediátrico podem ser abertas. Caso a criança tenha dificuldade para engolir a cápsula, o conteúdo pode ser misturado em pequena quantidade de água, suco de frutas ou leite. A ingestão deve ser imediata.

A dose no tratamento de prevenção de recidiva (reaparecimento de infecção) é de 1 cápsula ao dia, com o estômago vazio, durante 10 dias seguidos por mês, durante 3 meses.

Dose máxima diária recomendada: 1 cápsula/dia equivalente a 3,5mg/dia de lisado bacteriano.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência global de reações adversas relatadas em estudos clínicos está entre 3% e 4% e são classificadas de acordo com a frequência:

- **Reações muito comuns** - ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações comuns** - ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações incomuns** - ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações raras** - ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento, incluindo casos isolados.
- **Reações muito raras** - ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações com frequência desconhecida** - não podem ser estimadas pelos dados disponíveis.

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum: hipersensibilidade (erupção cutânea, urticária, inchaço das palpebras e face, prurido generalizado, dispneia);

Frequência não conhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Distúrbios respiratórios

Comum: tosse.



Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia, dor abdominal;

Incomum: náusea e vômitos.

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos

Comum: rash;

Incomum: eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, prurido.

Gerais

Incomum: fadiga, edema periférico;

Raro: pirexia (febre).

Em casos de distúrbios gastrintestinais persistentes, descontinuar o tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Não existem relatos de superdoses. As características do produto e os resultados dos testes de toxicidade efetuados em animais mostraram ser altamente improvável o surgimento de efeitos tóxicos após superdoses do produto.

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0002

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE EMBALAGEM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Importado e distribuído por:

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

OM Pharma S.A.

Meyrin - Genebra - Suíça





Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/06/2014	0491592/14-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2014	0491592/14-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2014	Versão Inicial	VP/VPS	Cápsula
19/05/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: / INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula