



PAXORAL[®]

(lisado bacteriano)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula e granulado

3,5 mg e 7,0 mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

PAXORAL®
lisado bacteriano

APRESENTAÇÕES

PAXORAL® PEDIÁTRICO

CÁPSULA: 3,5mg de lisado bacteriano – embalagens com 5* ou 10 cápsulas.

GRANULADO: 3,5mg de lisado bacteriano/Sachê – embalagens com 30 sachês.

PAXORAL® ADULTO

CÁPSULA: – 7mg de lisado bacteriano – embalagens com 5*, 10 ou 30 cápsulas.

*Amostra grátis

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

PAXORAL® adulto

Cada cápsula contém:

lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis* (*Neisseria*) (contido em 40 mg de liofilizado padrão) 7 mg
excipiente q.s.p. 1 cápsula
(amido, estearato de magnésio, manitol)

PAXORAL® pediátrico

Cada cápsula contém:

lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis* (*Neisseria*) (contido em 20 mg de liofilizado padrão) 3,5 mg
excipiente q.s.p. 1 cápsula
(amido, estearato de magnésio, manitol)

Cada sachê contém:

lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis* (*Neisseria*) (contido em 20 mg de liofilizado padrão) 3,5 mg
excipientes q.s.p. 1 sachê
(amido, 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. Prevenção de recidivas e da transição para o estado crônico. É especialmente recomendado como terapia auxiliar nos seguintes casos: bronquite aguda e crônica; amigdalite, faringite e laringite; rinite, sinusite e otite; infecções resistentes aos antibióticos convencionais; complicações bacterianas decorrentes de infecções virais 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 3,5 mg 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 3,5 mg 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

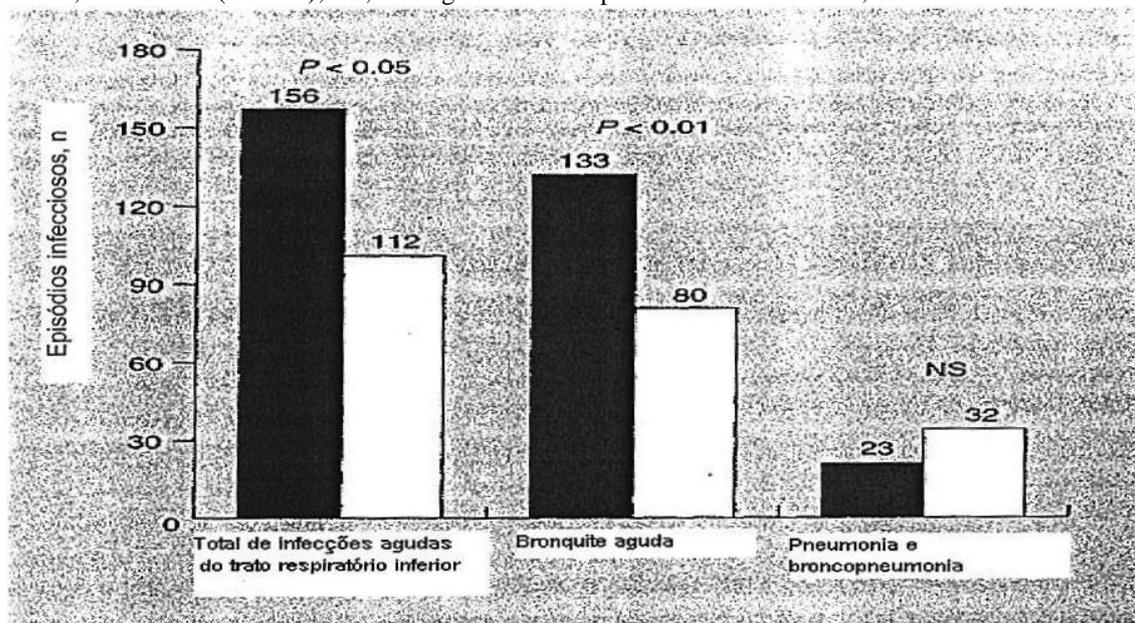
episódios de gastroenterite foi igualmente reduzido. Curiosamente, a eficácia da droga aumentou significativamente de acordo com a idade das crianças (o risco relativo de infecção foi menor em crianças com idade > 18 meses). Isto indica que um sistema imunológico maduro beneficia-se da ação do medicamento.²

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 (7 mg) 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 7 mg 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.



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. Cvorisec 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.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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 antígenos, 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.

Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 6 meses de idade. Isto é devido à imaturidade de seu sistema imune.

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.

Este medicamento não deve ser usado no primeiro trimestre da gravidez.

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

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.

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.

Este medicamento não deve ser usado no primeiro trimestre da 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 droga 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.

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

PAXORAL[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C). Proteger da luz e umidade.

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.

PAXORAL[®] adulto apresenta-se como uma cápsula azul contendo um pó bege claro.

PAXORAL[®] pediátrico apresenta-se como uma cápsula azul e branca contendo um 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 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[®] (lisado bacteriano) 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. Deve ser ingerido em jejum.

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 durante 3 meses.

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

Granulado de uso pediátrico: dose de tratamento de episódios agudos: um sachê 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 sachê ao dia, com o estômago vazio, durante 10 dias seguidos durante 3 meses.

O conteúdo do sachê deve ser dissolvido em uma pequena quantidade de água. Caso a criança tenha dificuldade para tomar o conteúdo do sachê dissolvido em água, pode-se misturar o conteúdo do sachê em uma pequena quantidade de suco de frutas ou leite. Deve ser ingerido em jejum.

Dose máxima diária recomendada: 1 sachê/dia equivalente a 3,5 mg/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 comuns** - ocorrem em 1% a 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações incomuns** - ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- **Reações raras** - ocorrem em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento, incluindo casos isolados.



Reações Adversas					
	Gastrintestinais	Pele	Respiratórios	Sistema Nervoso	Gerais
Reações Comuns (1-10%)	- Diarreia			- Dor de cabeça	
Reações Incomuns (0,1-1%)	- Dor abdominal - Náuseas - Vômitos	Exantema -Urticária	-Dispneia -Tosse -Asma		- Fadiga
Reações Raras (0,01-0,1%)					-Febre -Reações alérgicas

O tratamento deve ser suspenso caso problemas gastrintestinais e respiratórios persistam, bem como, no caso de reações alérgicas cutâneas.

Casos isolados

Dados de farmacovigilância revelaram uma incidência muito baixa das seguintes reações adversas (menor que 0,001%) na população tratada com o produto:

Púrpura com ou sem trombocitopenia, dispneia com rash e espasmos abdominais, agravamento de vasculite alérgica, trombocitopenia idiopática, urticária ou exantema generalizado, edema de Quincke, edema angioneurótico, artralgia severa, agravamento da síndrome de Churg-Strauss, taquicardia e sensação de fraqueza como parte da síndrome de hipersensibilidade.

Foi relatado em uma criança, caso isolado de síndrome de Lyell. A relação com a administração do produto foi considerada como possível, entretanto outras causas (como infecção por *Mycoplasma*) podem ter contribuído para o desenvolvimento desta reação adversa.

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 tomaram altamente improváveis o surgimento de efeitos tóxicos após superdoses do produto.

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



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 CARTUCHO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Importado e distribuído por:

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 5 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

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

Fabricado por:

OM Pharma SA.

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		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2014		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2014	Versão Inicial	VP/VPS	cápsula