

REGULATÓRIO:	BULA P/ SORO ANTIDIFTÉRICO	<b>ALTERAÇÕES NA ARTE ARTE-FINAL</b> V02/16 - Adequação a RDC 47/09
ÁREA MÉDICA:	FORMATO (DIMENSIONAL): 210 x 460 mm	
SEA:	CORES: 1 x 1	
SCQ:	ARTE FINAL: BLPFSDIFTER_V01	
GO:	VERSÃO Nº: V02/16	
FARM. RESP.:	PROVA Nº: 01	
ELABORADO POR: MAURÍCIO ANDO	DATA DA FINALIZAÇÃO DA ARTE:	

**ib** butantan

*ATENÇÃO: As cores desta prova são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação ou cartelas de cores.*

PROCESS BLACK C

**ib** butantan



soro antidiftérico  
imunoglobulina heteróloga contra toxina diftérica: 1.000 UI/mL.

**APRESENTAÇÃO**  
Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 1.000 UI de toxina diftérica no total de no mínimo 10.000 UI por frasco-ampola com 10 mL.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antidiftérico.

O soro antidiftérico é apresentado em frasco-ampola contendo 10 mL de solução injetável da fração F(ab')<sub>2</sub> de imunoglobulinas heterólogas, específicas e purificadas, capazes de neutralizar no mínimo 10.000 UI de toxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*. O soro antidiftérico é produzido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com anatoxina diftérica.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:  
- Fração F(ab')<sub>2</sub> de imunoglobulinas heterólogas que neutralizam, no mínimo, 10.000 UI de toxina diftérica (soro neutralização em cobaias):  
- Fenol-----35 mg (máximo)  
- Solução fisiológica a 0,85% q.s.p.-----10 mL

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este produto é destinado ao tratamento de pacientes com difteria. O soro antidiftérico é o único medicamento eficaz para a neutralização das toxinas secretadas pelo bacilo diftérico (*Corynebacterium diphtheriae*). Os anticorpos (imunoglobulinas específicas) contidos no soro ligam-se especificamente à toxina não ainda fixada nos tecidos eletivos, neutralizando-a. Nestas condições, quanto mais precoce for a administração do soro maior é o seu potencial terapêutico, indicando que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antidiftérico, que é de origem equina (heteróloga), porém a sua capacidade em neutralizar as atividades tóxicas da toxina é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistêmico em pacientes.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O soro antidiftérico é uma solução isotônica de imunoglobulinas heterólogas específicas de origem equina (IgG), purificadas por digestão enzimática, não pirogênica. As imunoglobulinas derivam do plasma de cavalos sadios hiperimunizados com anatoxina diftérica. A atividade biológica neutralizante do soro antidiftérico contra a toxina diftérica é avaliada pela proteção conferida a cobaias, após inoculação subcutânea de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de toxina diftérica de referência. O poder neutralizante do soro antidiftérico deverá ser, no mínimo, de 1.000 Unidades Internacionais (UI), por mL de soro.

O plasma equino digerido enzimaticamente pela ação da pepsina reduz o peso molecular da IgG de 160 kDa para 90 kDa ou 100 kDa eliminando da molécula a fração Fc responsável pela ativação do sistema complemento por via clássica. Obtém-se desse modo, uma molécula mais pura e menos reatogênica quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulina tratada pela pepsina mantêm-se inalterada e, ainda, a possibilidade de formação espontânea de agregados proteicos, responsáveis também por reações alérgicas indesejáveis, é substancialmente mais reduzida. Apesar do elevado grau de purificação do soro, continua existindo, em potencial baixo, a possibilidade de indução a reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis. Entre as reações indesejáveis o choque anafilático pode ocorrer pela degranulação de mastócitos ou ativação do sistema complemento, embora o choque anafilático letal seja muito raro.

Uma vez fixada aos tecidos, a toxina diftérica não é neutralizada pelo soro antidiftérico.

O soro antidiftérico neutraliza a toxina diftérica circulante, porém não elimina o *C. diphtheriae* da corrente sanguínea.

**soro antidiftérico**

**imunoglobulina heteróloga contra toxina diftérica: 1.000 UI/mL**



GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

As contraindicações praticamente não existem, mas nos pacientes com antecedentes alérgicos ou de sensibilidade a soros de origem equina, a aplicação do soro antidiftérico deverá ser feita em condições de estrita observação médica.

**NOTAS**

- O soro antidiftérico não é contraindicado na gravidez, mas o médico deve ser informado sobre essa condição.  
- Alimentação prévia e/ou ingestão de bebidas não contraindicam o emprego do soro antidiftérico, mas é preciso cuidado maior devido ao risco de aspiração de vômitos.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O soro antidiftérico deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

Conservar o soro antidiftérico sob refrigeração entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antidiftérico deve ser usado imediatamente.

**NOTAS:**

- O sucesso da soroterapia no tratamento da difteria está diretamente relacionado com a aplicação das doses corretas o mais precocemente possível após o início dos sintomas, requerendo assim, um diagnóstico rápido;  
- As doses indicadas são as mesmas para idosos, adultos ou crianças. Quanto a grupos de risco, são considerados os pacientes com antecedentes alérgicos ou sensíveis a soros de origem equina;  
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com orientação médica.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma medicação concomitante constituirá contraindicação para o uso do soro antidiftérico, porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O soro antidiftérico deve ser armazenado e transportado à temperatura entre +2°C a +8°C. Não deve ser colocado no congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

**PRAZO DE VALIDADE**

O prazo de validade do soro antidiftérico é de 36 meses a partir da data de fabricação, desde que mantido sob refrigeração à temperatura entre +2°C a +8°C, conforme está indicado na embalagem e deve ser respeitado rigorosamente.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

O conteúdo do frasco-ampola deve ser límpido a levemente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. O soro antidiftérico não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O soro antidiftérico deve ser administrado sob supervisão médica, por via intravenosa, nas doses estipuladas de acordo com a forma clínica ou gravidade, em uma única aplicação:

Forma leve (nasal, cutânea, amigdaliana): 40.000 UI  
Forma moderada (laringoamigdaliana ou mista): 60.000 a 80.000 UI  
Forma grave ou tardia (4 dias de doença): 80.000 a 120.000 UI

A aplicação do soro por via intravenosa deve ser feita lentamente, diluído em 100 mL de soro fisiológico. Deve-se observar, entretanto, a possível sobrecarga de volume em pacientes com insuficiência cardíaca. As doses do soro antidiftérico não devem ser fracionadas. A frequência de reações à soroterapia parece ser menor quando o soro é

administrado diluído.

#### RECOMENDAÇÕES ESPECIAIS

- O soro antidiftérico é um medicamento eficaz apenas para o tratamento da difteria.
- Antibioticoterapia deve ser introduzida como medicação auxiliar para eliminar o *C. diphtheriae* e, com isso, interromper a produção da toxina diftérica.
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com a orientação médica.
- Adultos e crianças recebem a mesma dose de soro para o tratamento da difteria.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** As reações imediatas e precoces podem ocorrer durante a infusão e nas duas horas subsequentes, e até 24 horas após a administração do soro. Na maioria das vezes, são leves. As proteínas heterólogas, além de liberar histamina, podem levar à formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, ativando o sistema complemento. Este, por sua vez, pode levar à formação de anafilatoxinas e provocar a liberação de mediadores químicos de mastócitos e basófilos. Os sinais e sintomas mais frequentes são: prurido, urticária, rubor facial, angioedema, exantema morbiliforme, taquicardia, rinorreia, espirros, tosse, náuseas, cólica abdominal e diarreia.

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** A reação tardia, também conhecida como Doença do Soro, e pode ocorrer 5 a 24 dias após a aplicação do soro de origem heteróloga. A reação é caracterizada inicialmente com febrícula, urticária, erupções cutâneas de diferentes tamanhos e distribuição irregular. Pode haver comprometimento articular, às vezes exuberante, e geralmente atinge grandes articulações onde aparecem edemas sem rubor, dor espontânea e à pressão, e dificuldade de movimentação. O enfartamento linfoganglionar produz adenopatias generalizadas de intensidade variável, resultando em gânglios palpáveis, móveis e dolorosos. Normalmente evoluem para a cura e sem sequelas. Raramente podem ocorrer vasculite e nefrite.

**Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** A reação pirogênica, descrita com frequência cada vez menor, ocorre durante o uso do soro, podendo levar a febre alta (até 39°C), acompanhada de calafrios e sudorese. Nesses casos, a infusão deve ser interrompida e administrado antitérmico. Após a remissão dos sintomas, a soroterapia deve ser reinstituída. Caso haja recorrência deste quadro, a solução que contém o soro deve ser desprezada e preparada nova solução.

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** As reações imediatas podem raramente evoluir para quadros graves, nos quais se evidenciam: palidez, dispneia, edema de glote, insuficiência respiratória com hipoxemia, taquicardia intensa, bradicardia, hipotensão arterial que podem evoluir para choque e síncope, perda da consciência e colapso circulatório persistente.

**Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):** Não descrita na literatura.

#### PREVENÇÃO DAS REAÇÕES

- Solicitar informações ao paciente quanto ao uso anterior de soro heterólogo (antitetânico, antidiftérico, antirrábico ou antiofídico) e problemas alérgicos de naturezas diversas.
- A ausência de antecedentes alérgicos não exclui a possibilidade de reações adversas. Não há consenso sobre a pré-medicação com bloqueadores dos receptores da histamina na prevenção ou redução das manifestações alérgicas. Assim, é facultada ao médico a administração de anti-histamínicos (antagonistas H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>) e corticosteroides com 15 minutos de antecedência da dose de soro recomendada.
- O teste de sensibilidade não deve ser realizado, pois não é capaz de detectar a sensibilidade do paciente, podendo desencadear reações, pois si mesmo. Além disso, o tempo gasto na execução retarda a aplicação da soroterapia.

#### TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES

Instalada a reação, interromper a soroterapia temporariamente e iniciar o seu tratamento. No caso de urticária generalizada, crise asmática, edema de glote e choque deve-se proceder a administração imediata de adrenalina aquosa (1:1.000, milésimal, 1 mg/mL), intramuscular (IM), na face anterolateral da coxa (músculo vasto lateral), na dose de 0,01 mg/kg (0,01 mL/kg) até a dose máxima de 0,5 mL. Caso não haja resposta, pode-se repetir a mesma dose em intervalos de 5 a 15 minutos. Os corticosteroides e anti-histamínicos exercem papel secundário no controle dessas reações, podendo também ser utilizados. Em pacientes com manutenção broncoespasmo, podem ser empregados β<sub>2</sub> agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstituir a soroterapia.

Diante de reações precoces graves (raras), que geralmente cursam com hipotensão, choque e/ou insuficiência respiratória, o paciente deve ser colocado em posição supina, se estiver hipotenso ou em choque (se o mesmo tolerar a posição e não estiver em insuficiência respiratória), ou

decúbito lateral esquerdo, se estiver vomitando. A reposição volêmica com SF IV (20 mL/kg) deve ser iniciada balizando a oferta de acordo com a resposta. A entubação orotraqueal pode ser eventualmente necessária nos casos de insuficiência respiratória grave.

#### NOTA:

- Uma vez controlada a reação precoce grave, a soroterapia deve ser reiniciada.

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

#### 10. SUPERDOSE

Não existem informações de casos e/ou consequências da aplicação de superdosagem do soro antidiftérico.

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

#### DIZERES LEGAIS

Número de Registro MS: 1.2234.0011

#### FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:

Dra. Ivone K. Yamaguchi  
CRF-SP nº 6.057

Registrado e Fabricado por:

#### INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500 - Butantã  
CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil  
CNPJ: 61.821.344/0001-56

#### Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850  
e-mail: [sac@butantan.gov.br](mailto:sac@butantan.gov.br)

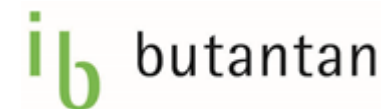
Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

“Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/03/2016.”



**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e**  
**Insumos Estratégicos de Saúde**  
**INSTITUTO BUTANTAN**  
**ASSUNTOS REGULATÓRIOS**



**Anexo B**

**Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto		Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	27/07/2010	617869/10-3	10271-PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	Conforme Ofício CBREM/GGMED/ANVISA nº 256/2016: Notificação de Alteração de Bula (08/03/2016)	27/07/2010	Não se aplica	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
18/03/2016	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	18/03/2016	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)		18/03/2016	Não se aplica	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

soro antidifterico