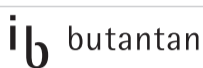


REGULATÓRIO:	BULA PARA SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE E ANTICROTÁLICO)	ALTERAÇÕES NA ARTE ARTE-FINAL V02/16 - Atualização conforme RDC 47/09
ÁREA MÉDICA:	FORMATO (DIMENSIONAL): 210 x 460 mm	
SEA:	CORES: 1 x 1	
SCQ:	ARTE FINAL: BLPFSBOTCROTFA_V01	
GO:	VERSÃO Nº: V02/16	
FARM. RESP.:	PROVA Nº: 01	
ELABORADO POR: MAURICIO ANDO	DATA DA FINALIZAÇÃO DA ARTE:	

	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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático
imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Bothrops sp*: 5 mg/mL
imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Crotalus durissus ssp*: 1,5 mg/mL



GOVERNO DO ESTADO
DE SÃO PAULO

soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático
imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Bothrops sp*: 5 mg/
mL e imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Crotalus durissus*
ssp: 1,5 mg/mL.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 5,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 1,5 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus*, no total de no mínimo 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* por frasco-ampola com 10 mL.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático.

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático é apresentado em frasco-ampola contendo 10 mL de solução injetável da fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas, específicas e purificadas, capazes de neutralizar no mínimo 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* (soroneutralização em camundongos). O soro é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops* e com o plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de serpentes *Crotalus durissus ssp*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

- Fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas que neutralizam, no mínimo, 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* (soroneutralização em camundongo);
- Fenol----- 35 mg (máximo);
- Solução fisiológica a 0,85% q.s.p.----- 10 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops* ou do gênero *Crotalus*, em situações em que não há possibilidade diagnosticar o envenenamento por identificação da serpente ou pelos sintomas característicos do acidente botrópico ou crotático.

As imunoglobulinas específicas contidas no soro ligam-se especificamente ao veneno ainda não fixado nas células dos tecidos eletivos, neutralizando-o. As doses de antiveneno devem ser suficientemente elevadas, como recomendadas, para que o antiveneno seja encontrado com relativo excesso no meio sanguíneo circulante, dentro de um período de tempo relativamente curto. Nestas condições, quanto mais precoce for a administração do soro, maior será o seu potencial terapêutico.

É importante que a identificação da serpente responsável pela picada, quando possível, seja feita pela captura cuidadosa e segura do animal. Caso não seja possível ou haja risco no ato da captura, deve-se priorizar o transporte do paciente ao serviço médico o mais rapidamente. Nesse caso, deve ser realizado o diagnóstico clínico e a orientação terapêutica baseada na presença e intensidade da sintomatologia característica do tipo envenenamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático, 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 sistemático em pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático é uma solução isotônica de imunoglobulinas específicas de origem equina (IgG), purificadas por digestão enzimática, não pirogênica. As imunoglobulinas derivam do plasma de cavalos sadios hiperimunizados com uma mistura de venenos integrais de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops*, recebidos de diferentes regiões do Brasil e do plasma de cavalos sadios hiperimunizados com uma mistura de venenos integrais de serpentes *Crotalus durissus ssp*. A atividade biológica neutralizante da letalidade dos venenos, exercida pelo soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático, é avaliada pela proteção conferida a camundongos, após inoculação intraperitoneal de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de veneno-referência. O poder neutralizante do soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deverá ser, no mínimo de 5,0 mg do veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 1,5 mg do veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* 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 de IgG a fração Fc responsável pela ativação do sistema complemento por via clássica. Obtém-se desse modo, uma molécula mais pura e menos reatogênica quan-

to a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de anticorpos tratadas pela pepsina mantém-se inalterada e, ainda, a possibilidade de formação espontânea de agregados protéicos, 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 ativação do sistema complemento por via alternativa. O choque anafilático letal pode ocorrer estimativamente, em 0,002% entre os pacientes tratados pelo soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático purificado enzimaticamente, cujas estimativas de ocorrência eram substancialmente mais elevadas quando os soros não eram tratados pela pepsina (Dart, R.C. e Horowitz, R.S. in: Envenomings and their Treatments – 1996 Foundation Maciel Mérieux pg. 83-94).

As ações de maior importância médica dos venenos são:

• Veneno botrópico:

Ação proteolítica ou inflamatória: determina lesões locais (região da picada) como edema, bolhas, necroses pela liberação de mediadores da resposta inflamatória, ação das hemorraginas sobre o endotélio vascular e por ação pró-coagulante do veneno.

Ação coagulante: a maioria dos venenos botrópicos ativa o fator X e a protrombina e possuem também ação semelhante à trombina, convertendo o fibrinogênio em fibrina. Decorrem dessas ações, distúrbios da coagulação que podem ocasionar incoagulabilidade sanguínea. Alterações da função plaquetária também podem ser observadas.

Ação hemorrágica: devido à hemorraginas do veneno que lesam a membrana basal dos capilares.

O conjunto de ações acima determinam dor, edema e equimoses, podendo evoluir até a necrose no local da picada.

• Veneno crotático:

Ação neurotóxica: produzida pela fração crotóxina de ação pré-sináptica determinando bloqueio neuromuscular e ou paralisias motoras apresentadas pelo paciente.

Ação miotóxica: ocasionando liberação de enzimas e mioglobina devido a lesões de fibras musculares esqueléticas.

Ação coagulante: por conversão do fibrinogênio diretamente em fibrina.

As manifestações do envenenamento tanto botrópico como crotático são relativamente rápidas e a precocidade da aplicação da soroterapia determina o sucesso do tratamento, evitando, inclusive, lesões secundárias graves, entre as quais a Insuficiência Renal Aguda (IRA) é das mais preocupantes. (Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos - Ministério da Saúde, 1998).

4. CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações praticamente não existem, porém a aplicação do soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deverá ser feita em condições de estrita observação médica pelo risco de reações alérgicas.

NOTAS:

- O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático 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 antibotrópico (pentavalente), mas é preciso cuidado maior devido ao risco de aspiração de vômitos;

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

Conservar o soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático sob refrigeração entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deve ser usado imediatamente.

NOTAS:

- O sucesso da soroterapia no tratamento de acidentes com animais peçonhentos 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 de soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático são estabelecidas de acordo com a gravidade do envenenamento, independentemente da idade, peso ou massa corporal do paciente.

- São considerados grupos de riscos pacientes idosos, gestantes, aqueles com história pregressa de patologia renal ou cardiovascular.

- São considerados susceptíveis à anafilaxia pacientes com antecedentes alérgicos ou sensíveis a soros de origem equina. No entanto, a reação adversa pode ocorrer mesmo em indivíduos sem qualquer antecedente alérgico.

- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com orientação médica.

- A lesão renal aguda é uma complicação sistêmica que pode levar ao óbito. Cuidados especiais com a hidratação do paciente devem ser tomados precocemente. O monitoramento da função renal pode ser feito, simplificada, através da medida do volume urinário e exames laboratoriais bioquímicos. Dependendo do grau de comprometimento renal, pode ser necessário procedimento dialítico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma medicação concomitante constituirá contraindicação para o uso do soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático,

porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico 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 antiofídico (pentavalente) e antiofídico 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 data 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 antiofídico (pentavalente) e antiofídico 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 antiofídico (pentavalente) e antiofídico deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa, nas doses estipuladas.

O soro inoculado por via intravenosa deve, preferencialmente, ser diluído em solução fisiológica a 0,9% ou glicosada a 5% na proporção de 1:2 a 1:5, infundindo-se na velocidade de 8 a 12 mL/min. Deve-se, observar, entretanto, a possível sobrecarga de volume em pacientes com insuficiência cardíaca. A administração do antiveneno não deve ser fracionada. A frequência de reações à soroterapia parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para acidentes botrópicos:

Manifestações e Tratamentos	Classificação		
	Leve	Moderada	Grave
Locais: • Dor; • Edema; • Equimose.	Ausentes ou discretas	Evidente	Intensas
Sistêmicas: • Hemorragia grave; • Choque; • Anúria.	Ausentes	Ausentes	Presentes
Soroterapia (nº de frascos-ampola):	2 a 4	4 a 8	12
Via de Administração:	Intravenosa		

Adaptado do Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, Ministério da Saúde, 1998.

Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para acidentes crotálico:

Classificação	Manifestações Clínicas	Soroterapia (nº de frasco-ampola)
Leve	• Fácies miastênica e visão turva tardias • Mialgia discreta ou ausente • Mioglobínúria ausente	5
Moderado	• Fácies miastênica e visão turva discretas • Mialgia discreta • Mioglobínúria pouco evidente	10
Grave	• Fácies miastênica e visão turva evidentes • Mialgia intensa • Mioglobínúria presente • Oligúria presente	20

Adaptado do Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, Ministério da Saúde, 1998.

Os testes de coagulação auxiliam na confirmação diagnóstica e acompanhamento pós-soroterapia, porém não determinam a gravidade ou a indicação da dose de antiveneno a ser administrada. A necessidade de doses adicionais deverá ser avaliada de acordo com a evolução do quadro clínico.

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 administração do soro, assim como a de qualquer outro medicamento, pode provocar reações locais precoces de caráter benigno como dor, edema, hiperemia

e equimose. 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 H1 e H2) e corticosteróides 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 precoce, deve-se 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, milesimal, 1 mg/mL), intramuscular (IM), na face ântero-lateral 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 corticosteróides e anti-histamínicos exercem papel secundário no controle dessas reações, podendo também ser utilizados. Em pacientes com manutenção broncoespasmo, podem ser empregados β_2 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 Notificação em Vigilância Sanitária – 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 antiofídico (pentavalente) e antiofídico.

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

DIZERES LEGAIS:

Número de Registro MS: 1.2234.0003
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

Uso sob prescrição médica.
Proibida venda ao comércio.

“Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/05/2016.”





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	16/09/2010	782563/10-3	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)	16/09/2010	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
11/05/2016	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	11/05/2016	Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)		11/05/2016	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 antibotrópico-anticrotálico