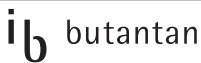



REGULATÓRIO:	BULA PARA SORO ANTICROTÁLICO (PROFISSIONAL DA SAÚDE)	ALTERAÇÕES NA ARTE ARTE-FINAL Alteração da arte gráfica para adequação a RDC 57/14, conforme CM/DEB-00006/14
ÁREA MÉDICA:	FORMATO (DIMENSIONAL): 210 x 460 mm	
SEA:	CORES: 1 x 1	
SCQ:	ARTE FINAL: BLPFSCROTFA_V01	
GO:	VERSÃO Nº: V02/15	
FARM. RESP.:	PROVA Nº: 01	
		DATA DA FINALIZAÇÃO DA ARTE: 21/07/2015
		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



ARTE GRÁFICA APENAS PARA CONSULTA
DOCUMENTO ORIGINAL PROPRIEDADE DO INSTITUTO BUTANTAN

 butantan

soro anticrotático
Imunoglobulina heteróloga contra veneno
de: *Crotalus durissus ssp*: 1,5 mg/mL



soro anticrotático

Imunoglobulina heteróloga contra veneno de: *Crotalus durissus ssp*: 1,5 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 1,5 mg de veneno de *Crotalus durissus ssp*, no total de no mínimo 15,0 mg de veneno por frasco-ampola com 10 mL.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampolas com 10 mL de soro anticrotático.

O soro 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 1,5 mg do veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* (soroneutralização em camundongos) por mL de soro. O soro anticrotático é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de veneno de serpentes das espécies *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, 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 anticrotático é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes sul-americanas do gênero *Crotalus* (cascavéis). Os anticorpos (imunoglobulinas específicas) contidos nos soros 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 é 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. Neste 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 anticrotático, que é de origem equina (heteróloga), porém a sua capacidade em neutralizar as atividades tóxicas do veneno é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistêmico em pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

O soro 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 *Crotalus durissus ssp*, procedentes de diferentes regiões do Brasil. A atividade biológica neutralizante da letalidade do veneno exercida pelo soro 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 anticrotático deverá ser, no mínimo de 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 quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de anticorpos tratada pela pepsina mantém-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 a anafilaxia pode ocorrer pela degranulação de mastócitos ou ativação do sistema complemento, embora o choque anafilático letal seja muito raro. As ações de maior importância médica do veneno crotático são:

Ação neurotóxica: produzida pela fração crotoxina que provoca bloqueio pré-sináptico da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e consequente paralisia motora. As manifestações surgem na face e progridem no sentido crânio-caudal, independentemente do local da picada, com ptose palpebral, distúrbios da motilidade ocular, ptose mandibular, dificuldade à deglutição e paralisia de músculos respiratórios.

Ação miotóxica: o veneno crotático leva à rabdomiólise generalizada, ocasionando dores musculares e escurecimento da coloração da urina, consequente à mioglobinúria causada pela liberação de mioglobina das células musculares lesadas. A passagem da mioglobina pelos glóbulos renais pode favorecer a ocorrência de lesão renal aguda.

Ação coagulante: a ativação do sistema de coagulação, por conversão do fibrinogênio em fibrina, pode levar ao quadro de incoagulabilidade sanguínea e sangramentos espontâneos.

O local da picada, em geral, apresenta quadro discreto, podendo haver edema de pequena intensidade, acompanhado de dor, eritema e parestesia.

As manifestações do envenenamento progridem ao longo do tempo (horas) e a precocidade da aplicação do soro determina o sucesso do tratamento, evitando, inclusive, lesões secundárias graves, entre as quais a lesão renal aguda é das mais preocupantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

As contraindicações praticamente não existem, porém a aplicação do soro anticrotático deve ser feita em condições de estrita observação médica pelo risco de reações adversas.

Notas:

- O soro 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 soro anticrotático, mas é preciso cuidado maior devido ao risco de aspiração de vômitos.
- Em casos de acidentes provocados por outras serpentes ou animais peçonhentos, o soro anticrotático não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

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

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

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

Nota:

- 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 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 progressiva de patologia renal ou cardiovascular.
- São considerados susceptíveis à anafilaxia pacientes com antecedentes alérgicos ou sensíveis a soros de origem equina (ver Reações Adversas). 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 a complicação mais temida no acidente crotático. 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 anticrotático, porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O soro anticrotático deve ser armazenado e transportado à temperatura entre +2°C e +8°C. Não deve ser colocado em congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado. **Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não utilizar após o vencimento.**

Prazo de validade

O prazo de validade do soro anticrotático 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. Guarde-o em sua embalagem original.

O conteúdo do frasco-ampola deve ser límpido a levemente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. O soro anticrotático 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 anticrotático deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa, nas doses estipuladas e raramente está indicada a administração de doses adicionais. O soro inoculado por via intravenosa deve, preferencialmente, ser diluído em solução fisiológica a 0,9% ou solução 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. As doses do antiveneno não devem ser fracionadas. A frequência de reações à soroterapia parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

Classificação quanto à gravidade e soroterapia recomendada para acidente crotático

Classificação	Manifestações clínicas	Soroterapia (nº de frascos-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 mais de 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 com 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, antídifterico, antirrábico, antifídicos) e problemas alérgicos de naturezas diversas.

- A ausência de antecedentes alérgicos não exclui a possibilidade de reações adversas. Não há consenso sobre a eficácia da 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, por si mesmo. Além disso, o tempo gasto na execução retarda a aplicação da soroterapia.

Tratamento das reações precoces:

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 – 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 superdoses do soro anticrotático.

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

DIZERES LEGAIS:

Número do Registro MS: 1.2234.0013

FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:

Dra. Ivone K. Yamaguchi CRF-SP nº. 6.057

Fabricado e Registrado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Vital Brasil, 1500 - Butantã

CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil

C.N.P.J.: 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 XX/XX/XXXX.

