

soro antielapídico (bivalente)



Solução Injetável

Frasco-ampola

10 mL

soro antielapídico (bivalente)

imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Micrurus sp*: 1,5 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

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

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antielapídico (bivalente).

O soro antielapídico (bivalente) 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, 15,0 mg de veneno referência de *Micrurus frontalis* (soroneutralização em camundongo). O soro antielapídico (bivalente) é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de serpentes *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

- fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas capazes de neutralizar, no mínimo, 15,0 mg de veneno-referência de *Micrurus frontalis* (soroneutralização em camundongo);
- fenol -----35 mg (máximo);
- solução fisiológica a 0,85% -----q.s.p. 10 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O soro antielapídico (bivalente) é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Micrurus sp* (corais verdadeiras). As imunoglobulinas específicas contidas no soro ligam-se 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 antielapídico (bivalente), 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 sistemático em pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antielapídico (bivalente) é uma solução isotônica de imunoglobulinas heterólogas específicas de origem eqüina (IgG), purificadas por digestão enzimática, não pirogênica. As imunoglobulinas derivam do plasma de cavalos sadios hiperimunizados com o veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*, recebido de diferentes regiões do Brasil. A atividade biológica neutralizante da letalidade do veneno exercida pelo soro antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) deverá ser, no mínimo de 1,5 mg do veneno-referência de *Micrurus frontalis* 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 a 100 kDa, eliminando da molécula a fração Fc responsável pela ativação do sistema complemento por via clássica. Obtém-se desse modo, uma molécula menos reatogênica quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulina, tratadas 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.

Os venenos elapídicos possuem baixo peso molecular e, por isso, podem se difundir rapidamente na circulação sanguínea para os tecidos. Algumas toxinas elapídicas atuam na junção neuromuscular, competindo com acetilcolina pelos receptores colinérgicos (ação pós-sináptica), enquanto outras

bloqueiam a liberação da acetilcolina pelos impulsos nervosos, impedindo a deflagração do potencial de ação (ação pré-sináptica).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

NOTAS:

- O soro antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente), 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 antielapídico (bivalente) não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O soro antielapídico (bivalente) deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

Conservar o soro antielapídico (bivalente) sob refrigeração entre +2 °C e +8 °C. NÃO CONGELAR.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antielapídico (bivalente) deve ser usado imediatamente.

NOTAS:

- O sucesso do tratamento com antiveneno nos 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 antielapídico (bivalente) 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;
- Deve-se observar com atenção o padrão respiratório do paciente e, em caso de insuficiência respiratória, submetê-lo a intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antielapídico (bivalente), 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 antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) 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. A administração do antiveneno não deve ser fracionada. A frequência de reações parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

O soro antielapídico (bivalente) é indicado na dose de 10 frascos-ampola. Uma eventual necessidade de soro adicional deve 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 febre, 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, o tratamento antiveneno deve ser reinstituído. 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;
- Os testes 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 do tratamento antiveneno.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES:

Uma vez detectada a reação precoce, deve-se interromper o tratamento antiveneno 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 o tratamento antiveneno.

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 solução fisiológica intravenosa (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, o tratamento antiveneno deve ser reiniciado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações de casos e/ou consequências da aplicação de superdoses do soro antielapídico (bivalente).

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

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.2234.0002

Farm. Resp.:

Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho
CRF-SP nº 30.538

Registrado e Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

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 02/09/2022.



soro antielapídico (bivalente)



Solução Injetável

Frasco-ampola

10 mL

soro antielapídico (bivalente)

imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Micrurus* sp: 1,5 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

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

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antielapídico (bivalente).

O soro antielapídico (bivalente) 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, 15,0 mg de veneno referência de *Micrurus frontalis* (soroneutralização em camundongo). O soro antielapídico (bivalente) é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de serpentes *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

- fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas capazes de neutralizar, no mínimo, 15,0 mg de veneno-referência de *Micrurus frontalis* (soroneutralização em camundongo);
- fenol -----35 mg (máximo);
- solução fisiológica a 0,85% -----q.s.p. 10 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O soro antielapídico (bivalente) é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Micrurus* sp (corais verdadeiras). As imunoglobulinas específicas contidas no soro ligam-se 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 antielapídico (bivalente), 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 sistemático em pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antielapídico (bivalente) 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 o veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*, recebido de diferentes regiões do Brasil. A atividade biológica neutralizante da letalidade do veneno exercida pelo soro antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) deverá ser, no mínimo de 1,5 mg do veneno-referência de *Micrurus frontalis* 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 a 100 kDa, eliminando da molécula a fração Fc responsável pela ativação do sistema complemento por via clássica. Obtém-se desse modo, uma molécula menos reatogênica quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulina, tratadas 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.

Os venenos elapídicos possuem baixo peso molecular e, por isso, podem se difundir rapidamente na circulação sanguínea para os tecidos. Algumas toxinas elapídicas atuam na junção neuromuscular, competindo com acetilcolina pelos receptores colinérgicos (ação pós-sináptica), enquanto outras bloqueiam a liberação da acetilcolina pelos impulsos nervosos, impedindo a deflagração do potencial de ação (ação pré-sináptica).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

NOTAS:

- O soro antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente), 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 antielapídico (bivalente) não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O soro antielapídico (bivalente) deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

Conservar o soro antielapídico (bivalente) sob refrigeração entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antielapídico (bivalente) deve ser usado imediatamente.

NOTAS:

- O sucesso do tratamento com antiveneno nos 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 antielapídico (bivalente) 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;
- Deve-se observar com atenção o padrão respiratório do paciente e, em caso de insuficiência respiratória, submetê-lo a intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antielapídico (bivalente), 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 antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) 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 antielapídico (bivalente) 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. A administração do antiveneno não deve ser fracionada. A frequência de reações parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

O soro antielapídico (bivalente) é indicado na dose de 10 frascos-ampola. Uma eventual necessidade de soro adicional deve 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 febre, 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, o tratamento antiveneno deve ser reinstituído. 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;
- Os testes 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 do tratamento antiveneno.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOCES:

Uma vez detectada a reação precoce, deve-se interromper o tratamento antiveneno 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 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 o tratamento antiveneno.

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 solução fisiológica intravenosa (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, o tratamento antiveneno deve ser reiniciado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações de casos e/ou consequências da aplicação de superdoses do soro antielapídico (bivalente).

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

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.2234.0002

Farm. Resp.:

Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho

CRF-SP nº 30.538

Registrado e Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 - São Paulo/SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

e-mail: sac@butantan.gov.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2022.



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	21/07/2010	599034/10-3	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)	21/07/2010	Não se aplica	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
18/03/2016	1375612/16-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	18/03/2016	1375612/16-5	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 FA VD TRANS X 10 ML
24/03/2017	0475509/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0475509/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		24/03/2017	Alteração dos Dizeres legais: - Alteração da Farmacêutica Responsável Dra. Silvia Regina Q. Sperb - CRF-SP: 32.679	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
27/09/2018	0937250/18-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2018	0937250/18-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		27/09/2018	Alteração dos Dizeres legais: - Alteração da Farmacêutica Responsável Dra. Alina Souza Gandufe - CRF-SP nº 39.825	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

soro antielapídico (bivalente)

14/04/2021	1427832214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1427832214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	Bula PS Reações adversas: - Atualização do Sistema de Notificação de Eventos Adversos: VigiMed Alteração dos Dizeres Legais: - Alteração do RT para Dr. Lucas L. de M. e Silva CRF-SP nº 61318	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
02/09/2022	4658568221	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2022	4658568221	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2022	Alteração dos Dizeres Legais: - Alteração do RT para Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho CRF-SP nº 30.538	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
25/11/2022	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2022	4658568221	10301 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	15/09/2022	Inclusão de bula com destinação comercial	VP/VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML