

Soro anticrotálico



Solução injetável

10 mL

soro anticrotálico

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 anticrotálico.

O soro anticrotálico 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 anticrotálico 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 DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O soro anticrotálico é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes sul-americanas do gênero *Crotalus* (cascavéis). 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 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 anticrotálico, 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 anticrotálico 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 anticrotálico 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 anticrotálico 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 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 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 crotálico são:

Ação neurotóxica:

Produtiva 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 crotálico 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 complicações relacionadas à 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 no 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 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 (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. 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 anticrotálico 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 anticrotálico 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 anticrotálico 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 anticrotálico deve ser aplicado conforme doses recomendadas, o mais precocemente possível após o acidente. A administração deve ser feita pela via intravenosa. O soro deve ser preferencialmente, diluído em salina ou solução glicosada a 5%, infundindo-se na velocidade de 8 a 12 mL/min, com cuidado para que não haja sobrecarga de volume. A administração deve ocorrer sob vigilância do profissional da saúde responsável. As doses do antiveneno não devem ser fracionadas. A frequência de reações parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

Classificação quanto à gravidade e tratamento antiveneno recomendado para acidente crotálico:

Classificação	Manifestações clínicas	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	20

	Mioglobinúria presente Oligúria presente	
--	---	--

Adaptado do Guia de Vigilância em Saúde, Acidentes por Animais Peçonhentos, Ministério da Saúde, 2019.

Os testes de coagulação auxiliam na confirmação diagnóstica e acompanhamento após o tratamento com antiveneno, 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 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, antiofídicos) 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 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, 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 anticrotático.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0013

Farm. Resp.: Dr. Gustavo Mendes Lima Santos
CRF-SP nº 117.503

Registrado e produzido por: Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1500, Butantã - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição.

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/07/2024.



Anexo B
Histórico de Submissão eletrônica de texto de Bulas

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	599006/10-8	10271-PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	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
					Conforme Ofício CBREM/GGMED/ANVISA nº 256/2016: Notificação de Alteração de Bula (08/03/2016)				
28/07/2015	0666084/15-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	28/07/2015	0666084/15-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	28/07/2015	Não se aplica	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

Anexo B
Histórico de Submissão eletrônica de texto de Bulas

24/03/2017	0475144/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0475144/17-2	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
26/09/2018	0932787/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	0932787/18-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	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
14/04/2021	1426560/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1426560/21-5	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 Adequação dos textos ao “Guia de Vigilância em Saúde - Acidentes por animais peçonhentos”, 2019 Alteração dos Dizeres Legais: - Alteração do RT	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

Soro anticrotático

Anexo B
Histórico de Submissão eletrônica de texto de Bulas

							para Dr. Lucas L. de M. e Silva CRF-SP nº 61318		
26/08/2022	4611806/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2022	4611806/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2022	Alteração dos Dizeres Legais: - Alteração do RT para Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho CRF-SP nº 30538	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
25/11/2022	4983431/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2022	4658062/22-0	10301 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	20/09/2022	Inclusão de bula com destinação comercial	VP/VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML
05/07/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Dizeres Legais Alteração do Responsável técnico para Dr. Gustavo Mendes Lima Silva CRF-SP nº 117.503	VP/VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

Soro anticrotático