

soro antibotrópico
(pentavalente)



Solução Injetável

10 mL

soro antiofrotópico (pentavalente)

imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Bothrops* sp 5 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 5 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca*, no total de no mínimo 50 mg de veneno por frasco-ampola com 10 mL.

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

O soro antiofrotópico (pentavalente) 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 5 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* (neutralização determinada em camundongos) por mL de soro. O soro antiofrotópico (pentavalente) é produzido a partir do plasma de equinos hiperimunizados, com uma mistura de venenos de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops* (*B. jararaca*, *B. alternatus*, *B. jararacussu*, *B. moojeni* e *B. neuwiedi*).

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 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* (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 antiofrotópico (pentavalente) é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops*. Os anticorpos (imunoglobulinas específicas) contidos 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

A capacidade do soro antibotrópico em neutralizar as atividades tóxicas do veneno é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistemático em pacientes. A literatura nacional evidencia, por meio de estudos realizados em hospitais de referência, a eficácia do soro antibotrópico na neutralização dos efeitos sistêmicos do envenenamento em pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops*. Após 24 horas do tratamento antiveneno, espera-se a normalização dos distúrbios de coagulação, quando o antiveneno específico é administrado na dose correta (QMJ 1993;86:315-325; Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:28-42; Clin Toxicol (Phila) 2020;58(4):266-274).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antibotrópico (pentavalente) 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 uma mistura de venenos integrais de cinco espécies serpentes do gênero *Bothrops* procedentes de diferentes regiões do Brasil, dos quais 50% é composta por veneno de *Bothrops jararaca*, 12,5% *B. alternatus*, 12,5% *B. jararacussu*, 12,5% *B. moojeni* e 12,5% *B. neuwiedi*. A atividade biológica neutralizante da letalidade dos venenos, exercida pelo soro antibotrópico (pentavalente), 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) deverá ser de no mínimo 5 mg do veneno-referência botrópico 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 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 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 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.

As ações de maior importância médica dos venenos botrópicos são:

- Ação proteolítica ou inflamatória aguda: determina lesões locais (na região da picada) como dor, edema, bolhas e necrose, pela liberação de mediadores da resposta inflamatória e substâncias vasoativas.
- Ação coagulante: provoca ativação da cascata de coagulação, com consequente consumo de fibrinogênio, podendo ocasionar incoagulabilidade sanguínea. Alterações da função plaquetária também podem ser observadas.
- Ação hemorrágica: é devida à ação de enzimas sobre o endotélio capilar, podendo causar hemorragia local ou sistêmica.

As alterações na região da picada podem evoluir com necrose, podendo requerer, dependendo da intensidade, debridamento cirúrgico e, nos casos mais graves, a amputação de parte do membro acometido. As ações sistêmicas mais graves provocadas pelos envenenamentos botrópicos são, principalmente, sangramento maciço, choque e lesão renal aguda (LRA).

As manifestações do envenenamento são relativamente rápidas e a precocidade da aplicação do tratamento antiveneno determina o sucesso do tratamento, evitando, inclusive, lesões secundárias graves, entre as quais a lesão renal aguda (LRA) é uma das mais preocupantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

NOTAS:

- O soro antibotrópico (pentavalente) 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 complicações relacionadas à aspiração de vômitos.
- Em casos de acidentes provocados por serpentes dos gêneros *Crotalus*, *Lachesis* ou *Micrurus*, outros animais peçonhentos, o soro antibotrópico não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antibotrópico (pentavalente) 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 antibotrópico (pentavalente) 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 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), porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antibotrópico (pentavalente) 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.

Não utilizar após o vencimento.

PRAZO DE VALIDADE:

O prazo de validade do soro antibotrópico (pentavalente) 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 antibotrópico (pentavalente) 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 antibotrópico (pentavalente) deve ser aplicado conforme as doses recomendadas, que variam com a gravidade do envenenamento, 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. A administração do antiveneno não deve ser fracionada. A frequência de reações ao tratamento antiveneno parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

Classificação quanto à gravidade e tratamento antiveneno recomendado para acidentes botrópicos:

Manifestações e Tratamentos	Classificação		
	Leve	Moderada	Grave
Locais: <ul style="list-style-type: none"> ● Dor ● Edema ● Equimose 	Ausentes ou discretas	Evidentes	Intensas
Sistêmicas: <ul style="list-style-type: none"> ● Hemorragia grave ● Choque ● Anúria 	Ausentes	Ausentes	Presentes
nº de frascos-ampola:	2 a 4	4 a 8	12
Via de Administração:	Intravenosa		

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 quantidade de antiveneno a ser administrada.

A necessidade de doses adicionais deverá ser avaliada de acordo com a evolução do quadro clínico e dos testes de coagulação. Se o sangue permanecer incoagulável 24 horas após a administração do soro antitropical, considerar a possibilidade de dose adicional.

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 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, dispnéia, 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 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, milésima, 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 β₂ agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstaurar 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 superdosagem do soro antiofídico (pentavalente).

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0007

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 12/07/2024.



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	08/07/2010	554074/10-7	10271- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009	Conforme Ofício CBREM/GG MED/ANVIS A nº 256/2016: Notificação de Alteração de Bula (08/03/2016)	08/07/2010	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	1375070/16-4	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	18/03/2016	1375070/16-4	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	0474046/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2017	0474046/17-7	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
25/09/2018	0928230/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	25/09/2018	0928230/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		25/09/2018	Alteração dos Dizeres legais: - Alteração da Farmacêutica Responsável Dra. Alina	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

soro antibotrópico (pentavalente)

Anexo B
Histórico de Submissão eletrônica de texto de Bulas

		Bula – RDC 60/12					Souza Gandufe - CRF-SP nº 39.825		
14/04/2021	1427005/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1427005/21-6	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 Alterações 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
19/08/2022	4577799/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	19/08/2022	4577799/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2022	Alterações dos Dizeres Legais:	VP / VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

soro antibotrópico (pentavalente)

Anexo B
Histórico de Submissão eletrônica de texto de Bulas

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- Alteração do RT para Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho CRF-SP nº 30.538		
12/07/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2024	Dizeres Legais Alt. do Resp. técnico para Dr. Gustavo Mendes Lima Santos CRF-SP nº 117.503	VP/VPS	SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS X 10 ML

soro antibotrópico (pentavalente)