

soro antidiftérico

imunoglobulina heteróloga contra toxina diftérica: 1.000 UI/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 1.000 UI de toxina diftérica, no total de no mínimo 10.000 UI por frasco-ampola com 10 mL.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antidiftérico.

O soro antidiftérico 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 10.000 UI de toxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae* (soroneutralização em cobaias).

O soro antidiftérico é produzido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com anatoxina diftérica.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

- fração F(ab')₂ de imunoglobulina heteróloga que neutraliza, no mínimo, 10.000 UI de toxina diftérica (soro neutralização em cobaias):
- fenol ----- 35 mg (máximo);
- solução fisiológica a 0,85% ----- q.s.p. 10 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este produto é destinado ao tratamento de pacientes com difteria. O soro antidiftérico é o único medicamento eficaz para a neutralização das toxinas secretadas pelo bacilo diftérico (*Corynebacterium diphtheriae*). Os anticorpos (imunoglobulinas específicas) contidos no soro ligam-se à toxina não ainda fixada nos tecidos eletivos, neutralizando-a. Nestas condições, quanto mais precoce for a administração do soro maior é o seu potencial terapêutico, indicando que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antidiftérico, 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 antidiftérico 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 anatoxina diftérica. A atividade biológica neutralizante do soro antidiftérico contra a toxina diftérica é avaliada pela proteção conferida a cobaias, após inoculação subcutânea de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de toxina diftérica de referência. O poder neutralizante do soro antidiftérico deverá ser, no mínimo, de 1.000 Unidades Internacionais (UI), 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 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 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 o choque anafilático pode ocorrer pela degranulação de mastócitos ou ativação do sistema complemento, embora o choque anafilático letal seja muito raro.

Uma vez fixada aos tecidos, a toxina diftérica não é neutralizada pelo soro antidiftérico.

O soro antidiftérico neutraliza a toxina diftérica circulante, porém não elimina o *C. diphtheriae* da corrente sanguínea.

4. CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações praticamente não existem, mas nos pacientes com antecedentes alérgicos ou de sensibilidade a soros de origem equina, a aplicação do soro antidiftérico deverá ser feita em condições de estrita observação médica.

NOTAS:

- O soro antidiftérico 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 antidiftérico, mas é preciso cuidado maior devido ao risco de complicações associadas à aspiração de vômitos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

NOTAS:

- O sucesso da administração do soro no tratamento da difteria 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 indicadas são as mesmas para idosos, adultos ou crianças. Quanto a grupos de risco, são considerados os pacientes com antecedentes alérgicos ou sensíveis a soros de origem equina;
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com orientação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antidiftérico 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 antidiftérico 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. Guarde-o em sua embalagem original.

O conteúdo do frasco-ampola deve ser límpido a levemente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. O soro antidiftérico 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 antidiftérico deve ser administrado sob supervisão médica, por via intravenosa, nas doses estipuladas de acordo com a forma clínica ou gravidade, em uma única aplicação:

FORMA LEVE (nasal, cutânea, amigdaliana): 40.000 UI

FORMA MODERADA (laringoamigdaliana ou mista): 60.000 a 80.000 UI

FORMA GRAVE OU TARDIA (4 dias de doença): 80.000 a 100.000 UI

A aplicação do soro por via intravenosa deve ser feita lentamente, diluído em 100 mL de soro fisiológico. Deve-se observar, entretanto, a possível sobrecarga de volume em pacientes com insuficiência cardíaca. As doses do soro antidiftérico não devem ser fracionadas. A frequência de reações à administração do soro parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

RECOMENDAÇÕES ESPECIAIS:

- O soro antidiftérico é um medicamento eficaz apenas para o tratamento da difteria;
- Antibioticoterapia deve ser introduzida como medicação auxiliar para eliminar o *C. diphtheriae* e, com isso, interromper a produção da toxina diftérica;
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com a orientação médica;
- Adultos e crianças recebem a mesma dose de soro para o tratamento da difteria.

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 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, a administração do soro 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 H_1 e H_2) e corticosteroides 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 administração do soro.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES:

Uma vez detectada a reação, interromper a administração do soro 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 anterolateral 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 corticosteroides e anti-histamínicos exercem papel secundário no controle dessas reações, podendo também ser utilizados. Em pacientes com manutenção do broncoespasmo, podem ser empregados β_2 agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstituir a administração do soro.

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 intubação orotraqueal pode ser eventualmente necessária nos casos de insuficiência respiratória grave.

NOTA:

- Uma vez controlada a reação precoce grave, a administração do soro deve ser reiniciada.

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 antidiftérico

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0011

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 01/07/2024.



HISTÓRICO DE REVISÃO
(Revision History)

HISTÓRICO DE REVISÃO (Revision History)	
Rev.: 1.0	Elaboração Inicial