

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) otopina za injekciju**

*Immunoserum contra venena viperarum europaearum*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Djelatna tvar:

1 ml otopine sadrži ne više od 100 mg/ml F(ab)<sub>2</sub> fragmenata molekula imunoglobulina (konjskih) za specifičnu neutralizaciju ne manje od:

100 LD<sub>50</sub> otrova *V. ammodytes*

100 LD<sub>50</sub> otrova *V. aspis*

50 LD<sub>50</sub> otrova *V. berus*

50 LD<sub>50</sub> otrova *V. lebetina*

50 LD<sub>50</sub> otrova *V. xanthina*

Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra otopina, bezbojna do blijedo žuta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) upotrebljava se samo za liječenje nakon ugriza zmija iz porodice *Viperidae*. Polivalentni antitoksin neutralizira apsorbirani otrov zmije.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Injicira se u mišić, u što veću mišićnu masu (poželjno u gluteus) izbjegavajući živčevlje. Ukoliko liječnik procijeni da se radi o vitalnoj ugroženosti bolesnika, primjenjuje se polagano u venu, razrijeđen fiziološkom otopinom.

Ukoliko se antitoksin primijeni odmah nakon ugriza zmije, doza za djecu i odrasle je ista i iznosi 10 ml u mišić.

Ukoliko su prošla 4 i više sata od ugriza ili je ugriz bio u veću krvnu žilu, glavu ili dobro prokrvljena mjesta (jagodice prstiju), potrebno je dati 20-40 ml antitoksina. Ukoliko liječnik procijeni da se radi o vitalnoj ugroženosti bolesnika, treba dati 40 ml u vrlo sporoj infuziji, razrijeđenog s fiziološkom otopinom u omjeru 10 ml antitoksina u 250 ml fiziološke otopine, brzinom 1 kap svake 4 sekunde, uz trenutno važeći medicinski standard za antišok terapiju, na dohvata ruke.

Primjena antitoksina jednaka je i u ugrizenih životinja.

#### 4.3. Kontraindikacije

Apsolutnih kontraindikacija nema, jer se antitoksin primjenjuje u vitalnim indikacijama. Relativna kontraindikacija je preosjetljivost na konjske proteine.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri primjeni antitoksina za otrov europskih zmija (konjskog) uvijek moramo biti oprezni, kao i pri primjeni drugih preparata koji sadrže heterologne proteine.

Prije davanja antitoksina treba uzeti anamnezu i pitati za raniju primjenu proteina konjskog porijekla te alergijske bolesti (astma, ekcem, itd.). Ako osoba nije ranije primila proteine konjskog porijekla, može se cjelokupna doza injicirati odjedanput, osim osobama s alergijskom dijatezom u osobnoj i obiteljskoj anamnezi. U osoba koje su već ranije primile proteine konjskog porijekla bez reakcije, početna doza iznosi 0,2 ml antitoksina potkožno. Ako nakon pola sata nema znakova alergijske reakcije, preostala se količina može primijeniti u mišić. U osoba koje su pri prethodnoj primjeni antitoksina (konjskog) imale lokalne i opće reakcije, kao i u osoba s alergijom, primjenjuje se antitoksin druge životinje. Samo ako je neizbježna primjena proteina konjskog porijekla (nema antitoksina druge životinjske vrste), treba pokušati desenzibilizaciju: potkožno injicirati 0,2 ml antitoksina razrijeđenog s fiziološkom otopinom 1:10, a nakon pola sata 0,2 ml nerazrijeđenog antitoksina. Ukoliko ni u sljedećih pola sata nema nikakve reakcije, preostala količina nerazrijeđenog antitoksina može se primijeniti u mišić.

U slučajevima reakcija preosjetljivosti (anafilaktička reakcija, serumska bolest), ovisno o simptomima, treba primijeniti trenutno važeći medicinski standard za odgovarajuću terapiju.

Ukoliko je ekstremitet bio podvezan nakon ugriza, nakon primjene antitoksina, povez treba otpustiti.

Ugrizena osoba mora strogo mirovati, a ruku ili nogu na kojoj je ugrizna ranica treba imobilizirati.

Ranicu **ne** zarezivati, **ne** isisavati otrov, **ne** stavljati led na mjesto ugriza!

Ukoliko je od zadnjeg cijepljenja protiv tetanusa prošlo više od pet godina, potrebno je docjepljivanje.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

#### 4.6. Uporaba tijekom trudnoće i dojenja

Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) primjenjuje se u trudnica i dojilja samo nakon pažljive individualne procjene mogućeg rizika i dobiti.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije zabilježeno.

#### 4.8. Nuspojave

Pri primjeni antitoksina za otrov europskih zmija (konjskog) u organizam unosimo strani protein, te se može pojaviti reakcija preosjetljivosti. Reakcije se javljaju u osoba senzibiliziranih na proteine konjskog porijekla ili proteine drugih životinja ranijom primjenom antitoksina ili nekim drugim putem.

Reakcije na strani protein mogu se manifestirati kao anafilaktička reakcija i serumska bolest.

Anafilaktička reakcija na konjski serum je neposredna reakcija praćena urtikarijom, poremećajem disanja, vaskularnim kolapsom uslijed poremećaja u krvožilnom sustavu i naglog pada krvnog tlaka, bljedilom, cijanozom i ubrzanim pulsom.

Serumska bolest (7-12 dana nakon prve injekcije antitoksina ili 3-5 dana nakon druge injekcije antitoksina koja je uslijedila 4-5 mjeseci nakon prve) može se javiti u manjem postotku bolesnika s više ili manje generaliziranim eritemom, urtikarijom, svrbežom, povišenom tjelesnom temperaturom, bolovima te oticanjem pojedinih zglobova i limfnih čvorova.

Incidencija anafilaktičke reakcije i serumske bolesti ovisi o količini konjskih proteina koji se primjenjuju za terapiju. Tijekom proizvodnog postupka ovog antitoksina, pročišćavanjem su odstranjeni nespecifični proteini te je količina proteina konjskog porijekla smanjena za više od polovice početne količine u konjskoj plazmi. Pri tome je znatno povećana specifična aktivnost preparata.

#### 4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina prema ATK klasifikaciji:

**J06** Imunoserumi i imunoglobulini  
**J06 AA03** Antitoksin za otrov europskih zmija

Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) je bistra, sterilna, apirogena otopina pročišćenih i koncentriranih  $F(ab)_2$  fragmenata imunoglobulina. Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) je polivalentan.  $F(ab)_2$  fragmenti imunoglobulina sadržani u preparatu specifično neutraliziraju toksine zmija porodice *Viperidae*, rod *Vipera*. Titar antitijela se određuje biološkim testom tako da jedan mililitar antitoksina mora neutralizirati letalno djelovanje standardnih zmijskih otrova nakon injiciranja u miševu, i to najmanje 100 LD<sub>50</sub> otrova *Vipera ammodytes* i *Vipera aspis*, te najmanje 50 LD<sub>50</sub> otrova drugih zmija porodice *Viperidae* (*V. berus*, *V. lebetina*, *V. xanthina*) koje obitavaju u području srednje Europe i Male Azije. Lijek je proizveden iz plazme zdravih konja imuniziranih toksinima zmija porodice *Viperidae*.

#### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Prototip imunoglobulinske molekule sastoji se od četiri polipeptidna lanca vezana zajedno nekovalentnim interakcijama i stabiliziranih disulfidnim mostovima. Tetramer se sastoji od dva teška lanca (55 kD svaki) i dva laka lanca (25 kD svaki). Dva teška lanca povezana su disulfidnim mostovima u predjelu zglobne regije (eng. hinge). Glavni proteolitički fragmenti imunoglobulinske molekule su Fab fragment (laki lanac dimerizira u  $V_H \rightarrow C_{H1}$  nakon cijepanja papainom) i  $F(ab)_2$  fragment, nakon cijepanja pepsinom ispod disulfidnih mostova u zglobnoj regiji.  $F(ab)_2$  je bivalentan, sadrži vezno mjesto antigen-antitijelo i može precipitirati antigen. Fab ili  $F(ab)_2$  fragmenti porijeklom iz IgG ubrzano se kataboliziraju te im je biološki poluvijek života znatno reduciran. Međutim, gamaglobulin tretiran pepsinom nema antikomplementarnu aktivnost i može se primijeniti u venu.

Primjenom antitoksina za otrov europskih zmija unosimo u organizam gotova antitijela (pasivna zaštita). Trajanje pasivne zaštite ovisi o količini unesenog antitijela kao i učestalosti primjene. Kod ponovljenog davanja antitoksina, pasivna se zaštita znatno skraćuje i može trajati samo 24 do 72 sati.

#### 5.3. Preklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupni.

### 6. FARMACEUTSKI PODACI

## **6.1 Popis pomoćnih tvari**

m-krezol (konzervans)  
natrijev klorid  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Ne preporučuje se miješanje s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

Rok valjanosti označen je na pakovanju.  
Rok valjanosti otopine u originalnom pakovanju je 3 godine na temperaturi čuvanja.  
Nakon otvaranja bočice, otopina se mora odmah upotrijebiti.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Otopinu čuvati zaštićenu od svjetlosti, pri temperaturi od +2 °C do +8 °C.  
Čuvati u originalnom spremniku i originalnom pakovanju u svrhu zaštite od svjetlosti.  
Ne smije se zamrzavati.

Otopina se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti.

## **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

Antitoksin za otrov europskih zmija (konjski) pakira se u bočice od bezbojnog stakla (I. hidrolitičke skupine) sa čepom (brombutilna guma) i aluminijskom kapicom s plastičnim poklopcem.

Pakovanje:

Kutija s 1 staklenom bočicom koja sadrži 10 ml antitoksina, sterilnu iglu i štrcaljku za jednokratnu uporabu.

## **6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Prije injiciranja, sadržaj bočice se vizualno provjerava na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina treba biti bistra. Ne smije se upotrijebiti otopina u kojoj je prisutno zamućenje ili talog. Nakon otvaranja bočice, sadržaj se mora odmah upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili ostatke lijeka treba zbrinuti u skladu sa propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Imunološki zavod  
Rockefellerova 2  
10000 Zagreb  
Tel.: 01 64 14 100  
Fax.: 01 64 14 103

## **8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UP/I-530-09/08-02/23

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

17.02.1995. / 20.08.2008.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2020.