

**Übersetzung des Beipackzettels sowie Hinweise zur Anwendung
des Produkts "Soro antitoxico-crotálico" (Antiserum gegen
Gift von Bothrops spec. und Crotalus spec.) /
Instituto Butantan, São Paulo (Brasilien)**

Diese Übersetzung gibt keine Gewähr für absolute Korrektheit – sie ersetzt nicht das Studium des Beipackzettels!

Bearbeiter: Dr. M. MONZEL (STAND: 25.10.2006)

Darreichungsform und Inhalt

Das Bothrops-*Crotalus*-Antiserum wird in Form von Ampullen à 10 ml Injektionslösung mit spezifischen und gereinigten F(ab)₂-Imunglobulinen, die aus dem Plasma von Pferden gewonnen wurden, welche mit einer Mischung von Giften verschiedener Bothrops-Arten und *Crotalus durissus*-Unterarten immunisiert wurden (hauptsächlich *Crotalus durissus terrificus*).

Hinweis: Da das Serum unter anderem auf der Grundlage einer Mischung von Giften mehrerer *Crotalus durissus*-Unterarten hergestellt wurde, und die verschiedenen Populationen von *Crotalus durissus* (Serpentes, Viperidae) eine unterschiedliche Giftzusammensetzung in Abhängigkeit von der geographischen Region sowie dem Lebensalter des jeweiligen Tieres aufweisen (siehe zusätzliche Fachinformation im Anhang) besteht keine Garantie auf vollständige Wirksamkeit bei der Behandlung von Bissen durch alle Subspezies von *Crotalus durissus*. Insbesondere ist bei *Crotalus (durissus) unicolor* auf deren isoliertes Insel-Areal hinzuweisen, wodurch erhebliche Abweichungen in den prozentualen Anteilen der einzelnen Giftbestandteile (Crotoxin, Crotamin etc.) vorliegen könnten. Insbesondere ist hier das unterschiedliche Verhältnis von Häm-, Neuro-, und Myotoxinen bei den einzelnen Populationen zu erwähnen! Der gleiche Sachverhalt gilt für die Gattung Bothrops. Auch müssen trotz der Herstellung des Antivenins auf der Grundlage mehrerer Arten intraspezifische (innerartliche) Variationen in Qualität und Quantität einzelner Giftkomponenten bedacht werden. Diese Variabilität kann selbst innerhalb verschiedener Populationen der gleichen (benannten) Unterart bestehen, wobei sich dies insbesondere auf *Bothrops neuwiedi* sowie *Bothrops jararacussu* bezieht.

Anwendung bei Kindern und Erwachsenen

Zusammensetzung

Jede Ampulle à 10 ml enthält:

- eine Fraktion F(ab')₂-Imunglobulinen zur Neutralisierung von mindestens 50 mg Bothrops-Gift (Referenzwert bezogen auf *Bothrops jararaca*) und 15 mg Crotalus-Gift (Referenzwert bezogen auf *Crotalus durissus terrificus*) (getestet an Versuchsmäusen)
- Phenol: 35 mg (maximal)
- Physiologische Lösung 0,85 %: 10 ml

Allgemeine Informationen für Patienten

Das Antiserum ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren! Im Kühlschrank bei 4-8 °C aufbewahren. Nicht einfrieren. Nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr anwenden.

Der Inhalt jeder Ampulle muss klar und durchsichtig erscheinen. Bei Vorhandensein von Trübungen oder Ausfällungsprodukten darf das Serum (die entsprechende Ampulle) nicht verwendet werden. Die Haltbarkeitsdauer sowie die Registriernummer des Produkts sind auf der Verpackung sowie auf jeder Ampulle angegeben. Nach Öffnung der Ampulle muss das Serum umgehend verbraucht werden. Sobald das Serum intravenös verabreicht ist, erfolgt der neutralisierende Effekt auf die Toxine der Gifte von Schlangen der Gattungen Bothrops und Crotalus im Blut. Es ist möglich, dass nachfolgend (postakute Phase) auch eine Neutralisierung des Giftes im Gewebe auftritt. Die Anwendung des Bothrops-Crotalus-Antiserums ist auch während einer Schwangerschaft nicht kontraindiziert, allerdings sollte der Arzt zuvor darüber in Kenntnis gesetzt werden.

Art der Anwendung

Das Bothrops-Crotalus-Antiserum ist unter ärztlicher Aufsicht, möglichst intravenös in der unten angegebenen Dosierung zu verabreichen. Bei der Verabreichung von Seren, deren Herstellung auf Hyperimmunisierung von Pferden beruht, kann es aufgrund unvermeidlicher Restkontaminationen mit Pferdeproteinen zu allergischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrads kommen.

Am häufigsten wurden beobachtet:

- Pruritus/Rubor (Juckreiz und Hautrötungen)
- Urticaria (Nesselsucht)
- trockener Husten/Heiserkeit
- Übelkeit/Erbrechen
- Asthmatische Beschwerden

Schwere Reaktionen sind selten; das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks mit letalem Ausgang wurde in 1:50 000 von mit Pferde-Serum behandelten Patienten beobachtet.

Nach Indikation der Antiserum-Behandlung muss das Crotalus-Antiserum so frühzeitig wie möglich verabreicht werden. Vorherige Nahrungsaufnahme oder Verzehr von Getränken kontraindizieren nicht die Verabreichung des Antiserums, bedingen jedoch besondere Aufmerksamkeit bei solchen Patienten hinsichtlich möglicher Komplikationen (Erbrechen, Atmung). **In der Praxis existieren keine Kontraindikationen.** Das Serum sollte vorzugsweise unter medizinischer Aufsicht (Krankenhaus) verabreicht werden, da grundsätzlich mit allergischen Reaktionen mit eventuell schwerem Verlauf, gerechnet werden muss.

Empfehlungen für indizierte und kontraindizierte Maßnahmen nach einem Bissunfall:

- keine Staubbinden oder Kompressen anlegen
- keine Einschnitte an der Bissstelle vornehmen
- keine Anwendung von Ammoniak, ätzender Agenzien, (haut)reizender oder kontaminierender Substanzen an der Bissstelle
- keine toxischen Flüssigkeiten oder alkoholische Getränke zuführen
- Ruhelagerung des Patienten, Vermeidung anstrengender und schneller Bewegungen (schnelles Gehen, Rennen)
- auf ausreichende Flüssigkeitsversorgung (Wasser, kein Kaffee oder alkoholische Getränke) achten

Allgemeine Informationen zur Behandlung mit „Soro anticrotálico“:

Das *Crotalus*-Antiserum ist das effizienteste Medikament zur spezifischen Behandlung von Vergiftungen durch Bisse der Gattungen Bothrops ("jararaca" (B. jararaca), "jararacucu" (B. jararacussu), "urutu" (B. alternatus), "cotiara" (B. cotiara), "caíçaca" (B. moojeni) und andere) sowie *Crotalus* ("Cascavel") [**Achtung: Gilt für das Butantan-Antiserum nur in Südamerika!**]. Es ist nicht geeignet zur Behandlung von Vergiftungen bei Unfällen durch

Korallenschlangen (*Micrurus spec.*, "corais" oder "boicorá") und durch Buschmeister (*Lachesis spec.*, "surucucú pico de jaca") und Je früher das Serum verabreicht wird, umso größer der ist der therapeutische Nutzen. Daher muss die Behandlung mit Antiserum so früh wie möglich nach einem Giftschlangenbiss begonnen werden.

Charakteristika von Unfällen durch die Gattung *Bothrops*

Etwa 90 % aller in Brasilien registrierten Unfälle mit Giftschlangen werden durch Arten der Gattung *Bothrops* verursacht. Es kann zu heftigen klinischen Erscheinungen kommen, die sich wie folgt manifestieren:

Lokale Erscheinungen:

ein festes, kaltes und schmerzhaftes Ödem, das sich in den ersten Stunden ausdehnt und von regionalem ganglionärem „Infarkt“ begleitet ist. Häufig kommt an der Bißstelle zu Ekchymosen. Blasen und Anzeichen einer Infektion (Abszess) können während der folgenden Tage auftreten. Zeitlich verzögert können Nekrosen entstehen (**Anmerkung: bei den unterschiedlichen Arten statistisch mit sehr unterschiedlicher Frequenz, z.B. im Fall von *Bothrops neuwiedi* nur bei etwa 17 % der Patienten).**

Charakteristika von Unfällen durch die Gattung *Crotalus*

Ca. 8 % aller Unfälle mit Giftschlangen in Brasilien werden durch die Gattung *Crotalus* verursacht. Klinische Erscheinungen an der Bissstelle (**lokale Effekte**) [meist nur schwach ausgeprägt oder sogar fehlend]:

- leichtes Ödem
- Parästhesie.

Die systemischen Effekte zeigen sich in:

- Ptosis und Lähmung der Gesichtsmuskulatur ("Facies neurotoxica bzw. myastenica" (Rosenfeld))
- Sehstörungen: Trübungen der Sicht, Diplopie, Mydriasis, Miose
- Lichtempfindlichkeit, Ophthalmoplegie
- Lähmung der Zwerchfellmuskulatur, die bis zur respiratorischen Insuffizienz (Atemlähmung) führen kann
- Myalgie

- Myoglobinurie; akute Niereninsuffizienz (Komplikation), die in den meisten Fällen innerhalb der ersten 48 Stunden auftritt
- Hypofibrinogenämie (tritt bei ca. 40 % der Patienten auf)
- spontane Blutungen, vor allem Zahnfleischbluten (vereinzelt zu beobachten)

Entscheidend ist die korrekte Identifizierung der für den Bissunfall verantwortlichen Schlangenart (im Zweifel Experten hinzuziehen). Aus diesem Grund sollte, sofern möglich, die Schlange vorsichtig eingefangen und mitgebracht werden, damit die Anwendung des geeigneten Serums (möglichst monovalent, im Zweifelsfall polyvalent) und eine adäquate Therapie erfolgen können.

Gegenanzeigen

In der Praxis keine. Bei Patienten mit bekannten Allergien oder Überempfindlichkeit gegen equine (auf Hyperimmunisierung von Pferden beruhend) Seren, ist die intravenöse Infusion des Serums unter strikter ärztlicher Aufsicht durchzuführen.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt. Trotzdem sollte der Arzt über jedes vom Patienten aktuell konsumierte Medikament informiert werden.

Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von heterologem Antiserum kann es zu folgenden Reaktionen kommen:

Frühreaktionen mit folgenden Merkmalen:

- von variabler Häufigkeit;
- Auftreten während der Infusion des Serums oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach Applikation;
- anaphylaktische oder anaphylaktoide Wirkmechanismen
- können schweren Verlauf nehmen und bedingen medizinische Vorsichtsmassnahmen
- häufigeres Auftreten von entsprechenden Reaktionen bei Patienten, die schon zuvor mit equinem Antiserum behandelt wurden.

Vorbeugung

Befragung des Patienten über eine erfolgte Verabreichung von heterologem Serum (Tetanus, Tollwut-, Schlangengift-Antiserum) sowie bekannte Überempfindlichkeiten (Allergien) gegen

einzelne Substanzen. Bei Vorhandensein eines der genannten Kriterien muss das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen abgeschätzt werden und im Zweifelsfall Antihistaminika (Antagonisten H1 und H2) sowie Corticosteroide (15 min vor Verabreichung der empfohlenen Initialdosis an Antiserum) Der Test auf Empfindlichkeit gegenüber dem Antiserum wird in der routinemäßigen Praxis der Antiserum-Behandlung heute kaum noch angewandt, da er sich als ineffizient für eine tatsächliche Abschätzung des Risikos einer Überempfindlichkeit des Patienten (auf das Antiserum) erwiesen hat, zudem selbst unerwünschte Reaktionen hervorrufen kann und ausserdem den Beginn der Serumtherapie verzögert.

Behandlung von Frühreaktionen

Sobald eine unerwünschte Reaktion auftritt, muss die Serumtherapie temporär unterbrochen werden und eine entsprechende Behandlung erfolgen. Bei Auftreten von allgemeiner Nesselsucht, asthmatischen Beschwerden, einem Ödem der Glottis oder einem Schock, empfiehlt sich die Verabreichung von Adrenalinlösung in einer Verdünnung von 1:1000, subkutan oder intramuskulär, in einer Dosis von 0,3-0,5 ml/kg KM bei Erwachsenen und 0,01 ml/kg KM bei Kindern. Diese Behandlung kann, je nach Bedarf, alle 5 bis 10 Minuten wiederholt werden.

Im Falle asthmatischer Erscheinungen empfiehlt sich zusätzlich die Verabreichung von Bronchodilatoren (inhalativ) oder Aminofilin via parenteral.

Bei der Kontrolle der genannten Reaktionen können auch Corticosteroide und Antihistaminika zur Anwendung kommen.

Nach Abklingen der Reaktionen infolge Hypersensibilität Serumtherapie fortsetzen.

Spätreaktionen

verlaufen in der Regel leicht und treten 5 bis 24 Tage nach Verabreichung des Antiserums auf. Sie sind charakterisiert durch:

- Fieber
- Urticaria
- Arthralgie
- Adenomegalie
- selten Beeinträchtigung neurologischer oder renaler Funktionen

Die Spätreaktion auf das Antiserum ist auch unter dem Namen "**Serumkrankheit**" bekannt und wird mit Analgesika, Antihistaminika und Corticosteroiden behandelt.

Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Das Antiserum sollte in den empfohlenen Dosierungen und so frühzeitig wie möglich verabreicht werden.

Klassifizierung von Unfällen durch Bothrops spec. hinsichtlich des Schweregrads und Anwendung der Serumtherapie

Klinische Erscheinungen und Behandlung	Klassifizierung		
	leicht	mittel	schwer
Lokal: - Schmerz - Ödem - Ekchymosen	nicht vorhanden oder diskret	deutlich	intensiv**
systemisch: - schwere Hämorrhagie - Schock - Anurie	nicht vorhanden	nicht vorhanden	präsent
Koagulationszeit (TC)*	normal oder erhöht	normal oder erhöht	normal oder erhöht
Serumtherapie (Ampullen)	2-4	4-8	12
Verabreichungsform	intravenös		

** Intensive lokale Symptome können das einzige Kriterium zur Einschätzung des Schweregrads einer Vergiftung sein

Klassifizierung von Unfällen durch Crotalus spec. hinsichtlich des Schweregrads und Anwendung der Serumtherapie

Klinische Erscheinungen und Behandlung	Klassifizierung		
	leicht	mittel	schwer
Facies myastenica/ Trübung der Sicht	nicht vorhanden oder verzögert auftretend	diskret oder deutlich	deutlich
Myalgie	nicht vorhanden oder diskret	diskret	intensiv
Myoglobinurie (gelbe oder braune Färbung des Urins)	nicht auftretend	diskret oder nicht vorhanden	präsent
Oligurie / Anurie	nicht vorhanden	nicht vorhanden	präsent oder nicht vorhanden
Koagulationszeit (TC)*	normal oder erhöht	normal oder erhöht	normal oder erhöht
Serumtherapie (Ampullen)	5	10	20
Verabreichungsform	intravenös		

* TC normal: bis 10 min; TC verlängert: 10-30 min; unkoagulierbar: TC > 30 min

Die empfohlene Verabreichungsform ist intravenös. Das Serum (in gelöster Form oder nicht) ist innerhalb von 20 bis 60 Minuten unter strikter medizinischer Aufsicht zu verabreichen (Infusion). Sofern diese Form der Applikation nicht möglich ist, kann das Serum auch subkutan injiziert werden. Die Notwendigkeit der Verabreichung zusätzlicher Dosen muss in Abhängigkeit vom Verlauf des klinischen Erscheinungsbildes und der Koagulationszeit des Blutes beurteilt werden. Sofern das Blut nach 24 Stunden noch immer ungerinnbar bleibt, empfiehlt sich die Verabreichung einer weiteren Dosis.

Spezielle Empfehlungen

Die akute Niereninsuffizienz stellt die schwerste Komplikation dar, die bei Unfällen mit Arten der Gattungen Bothrops und Crotalus auftreten kann. Es kann eine Kontrolle der Nierenfunktion vorgenommen werden, am einfachsten anhand des Volumens des ausgeschiedenen Urins. Bei offensichtlicher Beeinträchtigung der Nierenfunktion muss der Zustand des Patienten neu bewertet werden. Unter (diesen) Umständen kann auch der Einsatz einer Dialyse indiziert sein. Von Anfang an muss eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung des Patienten sichergestellt werden (Anmerkung: dieser letzte Satz stammt von dem Beipackzettel des Produkts "Soro anticrotálico", gilt aber sicher auch für die vorliegende Gebrauchsinformation). Bei Unfällen mit Arten der Gattung Bothrops kann eine lokale Läsion mit Sekundärinfektionen einhergehen. In einem solchen Fall ist der Einsatz entsprechender Antibiotika indiziert. Ebenso empfiehlt sich eine Tetanus-Prophylaxe.

Aufbewahrung

Bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer des Bothrops-Crotalus-Antiserums beträgt 3 Jahre nach Herstellungsdatum, sofern es bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C gelagert wird.

Registrier-Nr. MS: 1.2234.0003

Verantwortliche Pharmazeutin: Dr. Ivone Kazuko YAMAGUCHI (CRF-SP n° 6057)

Instituto Butantan

Av. Vital Brasil, 1500 - Butantã

CEP 05503-900 - São Paulo - Brasil

C.N.P.J.: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Kunden-Service

Tel.: 0055-(0)11-3726-3816

Rechtlicher Hinweis: Diese Fachübersetzung wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt, enthält zusätzliche Fachinformationen und Erläuterungen für den behandelnden Arzt. Es besteht keine Garantie auf Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben. Auf jeden Fall ist nach einem Bissunfall durch *Bothrops spec.* oder *Crotalus spec.* ärztlicher Rat einzuholen, am besten auch der Rat eines Giftschlangen-Experten (z.B. unter <http://www.serumdepot.de>).