

Merkblatt 8

CROFAB™

CROTALIDAE POLYVALENT IMMUNE FAB (OVINE)

Deutsche Übersetzung
(Stand: 2002)

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

Beschreibung

CroFab™ [Crotalidae Polyvalent Immune Fab (Ovine)] ist eine sterile, nicht Fieber erregende, reine, lyophilisierte Zubereitung von Ovine-Fab- (monovalent) Immunoglobulin-Fragmenten, gewonnen aus dem Blut von gesunden Schafherden, die mit einem der folgenden nordamerikanischen Schlangengiften immunisiert wurden: *Crotalus atrox* (Texasklapperschlange, Western Diamondback rattlesnake), *Crotalus adamanteus* (Diamantklapperschlange, Eastern Diamondback rattlesnake), *Crotalus scutulatus* (Mojave-Klapperschlange, Mojave rattlesnake) und *Agkistrodon piscivorus* (Wassermokassinschlange, Cottonmouth oder Water Moccasin). Um das endgültige Gegengift (Antivenin) zu erhalten, wurden die vier unterschiedlichen monospezifischen Antivenin gemischt. Jedes monospezifische Antivenin wurde hergestellt durch Fraktionieren des Immunoglobulins aus dem ovinen Serum, verstoffwechselt desselben mit Papain und Isolation der giftspezifischen Fab-Fragmente durch Ionen-Austausch und verwandte chromatographische Banden (Säulen).

CroFab ist standardisiert durch seine Fähigkeit, die tödliche Wirkung jeder der vier Gift-Immungene nach intravenöser Injektion in Mäuse zu neutralisieren. Die Wirksamkeit des Produkts wird von Charge zu Charge variieren; aber eine Mindestanzahl von Maus-LD₅₀ (LD = tödliche Dosis) neutralisierenden Einheiten gegen jedes der vier Gifte ist in jedem Fläschchen (Ampulle) des Endprodukts enthalten, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Zum Vergleich ist die Mindestwirkung jeder monospezifischen Komponente in den Chargen, die sich in klinischen Versuchen als wirksam erwiesen, auch in Tabelle 1 enthalten.

Tabelle 1. **Minimum Maus-LD₅₀ neutralisierende Einheiten*) für jede Giftkomponente**

<i>Venom</i>	Minimale Wirksamkeit pro Ampulle CroFab	Minimale Wirksamkeit pro Ampulle der klinischen Versuchsmenge (95 % Referenzintervall)
<i>Crotalus atrox</i>	1350	935 (760 – 1200)
<i>Crotalus adamanteus</i>	800	1805 (1320 – 2250)
<i>Crotalus scutulatus</i>	5210	11630 (8000 – 17860)
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	460	755 (580 – 980)

*) Eine neutralisierende Einheit ist definiert als die Menge an gemischten monospezifischen Fab-Proteinen, die notwendig ist, um eine LD₅₀ jedes der vier Gifte zu neutralisieren, wobei die LD₅₀ die Giftmenge ist, die bei 50 % der Mäuse tödlich wäre.

Jedes Fläschchen CroFab enthält bis zu 1 g Gesamtprotein und Natriumphosphatpuffer, bestehend aus zweibasischem Natriumphosphat USP und Natriumchlorid USP. Thimerosal wird benutzt als Stabilisator (=Haltbarmacher) im Herstellungsprozeß, und als solches wurde Quecksilber in das Endprodukt übertragen in einer Menge nicht größer als 104,5 µg pro Fläschchen, was nicht mehr als 1,9 mg Quecksilber pro Dosis ausmacht (basierend auf der Maximaldosis von 18 Fläschchen, die in klinischen Studien von CroFab benutzt wurden). Das Produkt ist vorgesehen für intravenöse Verabreichung nach Auflösung mit 10 ml sterilen Wassers für die Injektion USP.

Klinische Pharmakologie

Aktionsmechanismus:

CroFab ist ein giftspezifisches Fab-Fragment des Immunglobulins G (IgG), das durch Bindung und Neutralisierung von Tiergiften wirkt, indem es deren Neuverteilung abseits vom Zielgewebe und deren Ausscheidung aus dem Körper erleichtert.

Tierstudien:

CroFab war wirksam bei der Neutralisierung der Gifte von 10 klinisch wichtigen nordamerikanischen Grubenottern (crotalid snakes) in einem Nagertötungsversuch (siehe Tabelle 2) [1]. Außerdem lassen vorläufige Daten aus Experimenten mit Mäusen, bei denen ganze IgG von immunisierten Schafen für die CroFab-Produktion verwendet wurde, vermuten, daß CroFab eine antigene Kreuzreaktivität gegenüber den Giften von einigen mittelöstlichen und nordafrikanischen Schlangen (Middle Eastern and North African snakes) besitzen könnte; es gibt jedoch keine klinischen Daten, um diese Erkenntnisse zu bestätigen.

Tabelle 2. **ED₅₀-Werte für CroFab bei Mäusen**

(ED₅₀ = Effektivdosis, Menge eines Stoffes, die bei 50% der Tiere eine bestimmte Wirkung hervorruft).

Versuchsziel und Versuchsaufbau	Gemessener Endpunkt	Hauptergebnisse und Schlussfolgerungen																						
Die übergreifende Fähigkeit von CroFab zu bestimmen, um Mäuse vor der tödlichen Wirkung des Giftes von klinisch bedeutenden Arten zu schützen. Verschiedene Gruppen von Mäusen wurden mit zunehmenden Dosen von CroFab injiziert, das mit zwei LD ₅₀ von jedem getesteten Gift vermischt wurde.	ED ₅₀ für jedes Gift	<p>(<u>Anmerkung:</u> Die niedrigeren Nummern zeigen eine stärkere Wirkung gegen die aufgeführten Gifte.)</p> <table> <thead> <tr> <th>angewandtes Gift</th> <th>ED₅₀ (ausgedrückt in mg Antivenin / mg Gift)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C. atrox</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C. adamanteus</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>C. scutulatus</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>A. piscivorus</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>C. h. atricaudatus</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>C. v. helleri</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td>C. m. molossus</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>A. c. contortrix</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>S. m. barbouri</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>C. h. horridus</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basierend auf den Daten von diesem Versuch an Mäusen, hat CroFab einen relativ guten übergreifenden Schutz gegen Gifte, die nicht in der Immunisierung von (Schaf)herden genutzt werden, die zur Produktion von CroFab genutzt werden; ausgenommen davon ist C. v.</p>	angewandtes Gift	ED ₅₀ (ausgedrückt in mg Antivenin / mg Gift)	C. atrox	5	C. adamanteus	8	C. scutulatus	15	A. piscivorus	3	C. h. atricaudatus	7	C. v. helleri	122	C. m. molossus	25	A. c. contortrix	4	S. m. barbouri	7	C. h. horridus	6
angewandtes Gift	ED ₅₀ (ausgedrückt in mg Antivenin / mg Gift)																							
C. atrox	5																							
C. adamanteus	8																							
C. scutulatus	15																							
A. piscivorus	3																							
C. h. atricaudatus	7																							
C. v. helleri	122																							
C. m. molossus	25																							
A. c. contortrix	4																							
S. m. barbouri	7																							
C. h. horridus	6																							

		<i>helleri</i> , wo eine <u>sehr hohe Dosis</u> benötigt wird, und <i>C. m. molossus</i> , wo eine verhältnismäßig <u>hohe Dosis</u> benötigt wird.
--	--	---

Klinische Pharmakokinetik:

Die geplante pharmakokinetische Studie über CroFab wurde nicht in ausreichendem Maße durchgeführt. Es wurde (nur) eine begrenzte Anzahl von Proben von drei Patienten gesammelt. Basierend auf diesen Daten wurden Schätzungen über die Eliminierungshalbwertszeit (E HWZ) durchgeführt. Die E-HWZ für Gesamt-Fab reicht von etwa 12 bis 23 Stunden. Diese begrenzten pharmakokinetischen Schätzungen über die HWZ werden durch Daten vergrößert, die mit einem ovinen Fab-Produkt erhalten wurden, das von Protherics Inc. unter der Nutzung eines ähnlichen Produktionsprozesses hergestellt wird. In dieser Studie wurde acht gesunden Individuen 1 mg an intravenösem Digoxin verabreicht, gefolgt bei einer ungefähr equimolaren neutralisierenden Dosis von 76 mg Digoxin-Immuno-Fab (ovine). Es wurde gezeigt, daß totales Fab ein Verteilungsvolumen von 0,3 l/kg, eine systematische Ausscheidung von 32 ml/min (ca. 0,4 ml/min/kg) und eine E-HWZ von ca. 15 Stunden besitzt.

Klinische Studien:

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die CroFab mit anderen Gegengiften vergleichen, darum können keine Vergleiche zwischen CroFab und anderen Gegengiften angestellt werden.

Es wurden zwei klinische Studien, die CroFab benutzten, durchgeführt. Sie waren vorausschauend definierte, offenbeschriftete (*kein Doppelblind-Versuch gemeint*), multizentrische (an verschiedenen Orten) Versuche, die an anderweitig gesunden Patienten durchgeführt wurden, die elf Jahre oder älter waren und die eine minimale oder mittelschwere (wie in Tab. 3 dargestellt) Vergiftung (= Envenomation / Giftinokulation) mit sichtlichen Zeichen von Ausbreitung durch die nordamerikanischen Crotaliden (Grubenottern) erlitten hatten. Vergiftungsfortschreiten (Giftausbreitung) wurde definiert als Verschlechterung in einem der bewerteten Parameter, die zur Einstufung der Vergiftung benutzt wurden: örtliche Verletzung, Laborwertabweichungen oder Symptome und Zeichen, die auf Vergiftungen mit crotalidem Schlangengift zurückgeführt werden. Beide klinischen Studien schlossen Patienten mit Vergiftungen durch „Copperhead“ (Kupferkopf, *Agkistrodon contortrix*) aus. Bis heute gibt es keine klinischen Daten, die die Effektivität (Wirksamkeit) von CroFab bei Patienten mit schweren Vergiftungen unterstützen würden.

Tabelle 3. Definition von minimaler, mittelschwerer und schwerer Vergiftung in den klinischen Studien mit CroFab

Vergiftungskategorie	Definition
minimal	<u>Schwellung, Schmerz und Ekchymosen</u> , begrenzt auf die Bißstelle. Keine <u>systematischen Zeichen und Symptome</u> <u>Normale Koagulationswerte</u> und keine klinischen Zeichen von Blutungen.
mittelschwer	<u>Schwellung, Schmerz und Ekchymosen</u> beziehen weniger als eine ganze Extremität ein oder umfassen nicht mehr als 50 cm, falls der Biß am Körper, Kopf oder Hals erfolgte. <u>Systematische Zeichen und Symptome</u> können vorhanden sein, aber nicht in einem lebensbedrohlichen Ausmaß; sie schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Übelkeit (Nausea), Erbrechen, orale

	<p>Paresthesie (Mißempfinden im Mund) oder ungewöhnlicher Geschmacksinn, milde Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, milde Tachykardie (< 150 Herzschläge/min) und Tachypnoe.</p> <p><u>Koagulationswerte</u> können abnormal sein, aber es dürfen keine klinischen Zeichen einer Blutung vorhanden sein. Geringe Haematurie (Blut im Urin), Zahnfleischbluten und Nasenbluten sind erlaubt, solange sie vom Untersuchenden nicht als schwerwiegend eingestuft werden.</p>
Schwer	<p><u>Schwellung, Schmerz und Ekchymosen</u> umfassen mehr als eine Extremität oder verschließen die Luftwege.</p> <p><u>Systematische Zeichen und Symptome</u> sind deutlich abnormal und umfassen: schwere Veränderungen im mentalen Status, schwere Hypotension, schwere Tachykardie, Tachypnoea oder respiratorische Insuffizienz.</p> <p><u>Koagulationswerte</u> sind abnormal und deutliche Blutungen und große Blutungsgefahr vorhanden.</p>

In beiden klinischen Studien wurde die Wirksamkeit durch Anwendung der Schlangengift-Schweregrad-Bewertungsskala (SSS) bestimmt [2] [Wirksamkeitsbewertung in Punkten oder WB (= engl. ES) in diesen klinischen Studien genannt] und durch die klinische Einschätzung der Wirksamkeit durch einen Untersucher (KEU = engl. ICA). Die SSS (auch WB) ist ein Mittel, um den Schweregrad der Vergiftung, ausgehend von 6 Körperkategorien, zu messen: Effekte am Wundort (z.B. Schmerz, Schwellung und Ekchymosen), Respirationstrakt, Herzkreislaufsystem, Magen-Darm-Trakt, Blutsystem und Nervensystem. Eine hohe Punktezahl in der Bewertung reflektiert einen schwereren Grad der Symptome. In einer retrospektiven Studie, in der die Krankengeschichte von 108 Schlangenbißopfern ausgewertet wurden [2], zeigte sich, daß die SSS gut mit der ärztlichen Einschätzung des Zustandes des Patienten bei Vorstellung übereinstimmte (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r = 0,63$, $p < 0,0001$) und (auch) wenn der Zustand des Patienten am schlimmsten war ($r = 0,70$, $p < 0,0001$). In dieser Studie verschlechterte sich der Zustand von 87 der 108 Patienten während des Beobachtungszeitraums. Das Ausmaß der Veränderung der ärztlichen Einschätzung des Zustandes der Patienten korrelierte gut mit den Veränderungen der SSS. CroFab wurde benötigt, um eine Erhöhung der WB (Wirksamkeitspunktbewertung) (= Verschlechterung des Zustandes) zu verhindern und zeigte so seine Wirksamkeit.

Die klinische Einschätzung der Wirksamkeit durch einen Untersucher (KEU = engl. ICA) gründete sich auf die klinische Einschätzung des Untersuchers, ob der Patient:

- klinisch reagierte (Zeichen und Symptome der Vergiftung vor der Behandlung konnten gestoppt oder verbessert werden durch die Behandlung).
- teilweise Reaktion (Zeichen und Symptome der Vergiftung verschlechterten sich nach einer Behandlung, aber langsamer als erwartet).
- keine Reaktion (der Zustand des Patienten konnte durch eine Behandlung nicht verbessert werden).

Die Bewertung der Sicherheit erfolgte durch Überwachung auf allergische Frühreaktionen, wie Anaphylaxie und Frühreaktionen, während der CroFab-Infusionen und Spätreaktionen, wie z.B. späte Serumreaktionen.

Tab 001:

In der ersten klinischen CroFab-Studie erhielten elf Patienten eine intravenöse Dosis von vier Ampullen CroFab über 60 Minuten. Eine zusätzliche 4-Ampullen-CroFab-Dosis wurde nach der vollständigen Verabreichung der ersten CroFab-Infusion verabreicht, falls vom Untersucher als notwendig empfunden. Bei der Einschätzung nach einer Stunde zeigten zehn der elf Patienten keine Veränderung oder eine Verminderung in ihrer WB (Wirksamkeitspunktbewertung/ = engl. ES). Zehn der elf Patienten wurden auch als klinisch reagierend nach der KEU (= engl. ICA) eingeschätzt. Einige der Patienten benötigten nach initialer klinisch positiver Reaktion weitere zusätzliche CroFab-Ampullen, um fortschreitende oder wiederkehrende Symptome und Zeichen zu stoppen. Kein Patient in dieser ersten Studie erlitt eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion oder zeigte Zeichen einer Früh- oder Spätreaktion auf die Verabreichung von CroFab.

Tab002:

Von Beobachtungen der ersten Studie ausgehend, verglich diese zweite klinische Studie zwei verschiedene Dosispläne. Die Patienten erhielten eine initiale intravenöse Dosis von sechs Ampullen CroFab mit der Möglichkeit einer Weiterbehandlung mit 6 zusätzlichen Ampullen, falls diese benötigt werden, um eine anfängliche Kontrolle über die Giftausbreitung zu erreichen. Diese anfängliche Kontrolle wird definiert als vollständiger Stillstand der örtlichen Erscheinungen und Rückkehr der Koagulationstests und systemischen Zeichen zum Normalzustand. Wenn die anfängliche Kontrolle erreicht war, dann wurden die Patienten unter Nutzung des Zufallsprinzips in Gruppen eingeteilt, um entweder weiteres CroFab alle sechs Stunden für 18 Stunden zu erhalten (Zeitplangruppe) oder nach Bedarf (PRN Gruppe).

In dieser Studie wurde CroFab vorsichtig an 31 Patienten mit minimalen oder mittelschweren **Crotaliden**-Vergiftungen gegeben. Alle 31 in diese Studie aufgenommenen Patienten erreichten eine anfängliche Kontrolle über ihre Vergiftung mittels CroFab und 30, 25 und 26 dieser 31 Patienten erreichten eine klinische, auf der KEU (= engl. ICA) beruhende Reaktion 1, 6 und 12 Stunden nach anfänglicher Kontrolle. Weiterhin war die mittlere WB (Wirksamkeitspunktbewertung/ = engl. ES) signifikant verringert in den Patientengruppen zum 12 Stunden Bewertungszeitpunkt ($p = 0.05$ für die Zeitplangruppe; $p = 0.05$ für die PRN-Gruppe) (siehe Tab. 4). Der Unterschied zwischen der Zeitplan- und der PRN-Gruppe war statistisch nicht signifikant in Bezug auf die Verringerung der WB (Wirksamkeitspunktbewertung /= engl.: ES).

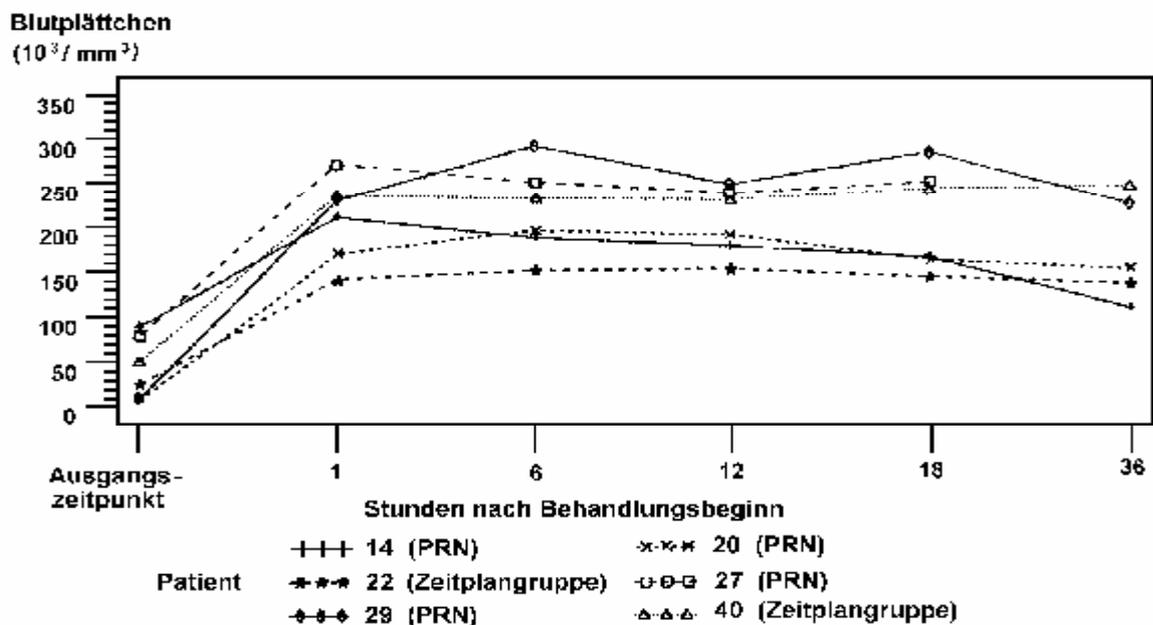
Tabelle 4. **Zusammenfassung der Wirksamkeitsbewertung nach Punkten in den Patienten für die Zeitplan- und die PRN-Gruppen**

Zeitraum	Zeitplangruppe (n=15) Wirksamkeits- punktzahl* Mittelwert \pm SD	PRN-Gruppe (n=16) Wirksamkeits- punktzahl* Mittelwert \pm SD
Ausgangspunkt	4.0 \pm 1.3	4.7 \pm 2.5
Ende der initialen Gegengiftkontrollinfusion(en)	3.2 \pm 1.4	3.3 \pm 1.3
1 Stunde nach Erreichen einer initialen Kontrolle	3.1 \pm 1.3	3.2 \pm 0.9
6 Stunden nach Erreichen einer initialen Kontrolle	2.6 \pm 1.5	2.6 \pm 1.3
12 Stunden nach Erreichen einer initialen Kontrolle	2.4 \pm 1.1**	2.4 \pm 1.2**

- * Keine Veränderungen oder eine Verringerung der Wirksamkeitspunktbewertung wurde als Zeichen einer klinischen Antwortreaktion oder als Zeichen für Wirksamkeit angesehen.
- ** In beiden Gruppen (Zeitplangruppe und PRN-Gruppe) waren die Unterschiede im Wirksamkeitspunktesystem 4 Stunden nach dem Ausgangszeitpunkt statistisch nach dem Friedman's Test ($p < 0,001$) verringert.

In der veröffentlichten Literatur zu Klapperschlangenbissen wird bemerkt, daß eine mittelschwere Vergiftung von einer Verringerung in der Anzahl an Blutplättchen begleitet werden kann, die durch Vollblutinfusionen nicht korrigiert werden konnte [3]. Es wurde beobachtet, daß die Verringerung in der Anzahl an Blutplättchen mehrere Stunden bis oftmals Tage nach einem giftigen Biß andauerte [3, 4, 5]. In der hier durchgeführten klinischen Studie hatten 6 Patienten eine Blutplättchenzahl von unter $100,000 / \text{mm}^3$ (durchschnittlicher Ausgangswert $44,000 / \text{mm}^3$) vor Behandlungsbeginn. Es muß bemerkt werden, daß die Blutplättchenanzahl aller 6 Patienten 1 Stunde nach Behandlungsbeginn mit CroFab Normalwerte (Durchschnitt $209,000 / \text{mm}^3$) erreichte (siehe Diagramm 1).

Diagramm 1: Kurve für die Blutplättchenanzahl vom Ausgangszeitpunkt bis 36 Stunden für Patienten mit einer Blutplättchenanzahl von $< 100,000 / \text{mm}^3$ zum Ausgangszeitpunkt (Studie Tab002)



Obwohl kein signifikanter Unterschied in der Verringerung der WB (Wirksamkeitsbewertung in Punkten) in den beiden Behandlungsgruppen besteht, lassen die Daten darauf schließen, daß eine zeitlich versetzt geplante (wie in der Zeitplangruppe gemeint) Dosisverabreichung eine bessere Kontrolle der Vergiftungssymptome erreicht, die durch kontinuierlich andauernde Gifffreisetzung vom (Gift)depot verursacht werden. Patienten der Zeitplangruppe hatten weniger Abweichungen im Koagulationsstatus bei Nachfolgeuntersuchungen als PRN-Patienten (siehe Tabelle 5 und Diagramm 2). Der notwendige Einsatz von zusätzlichem CroFab bei Patienten der PRN-Gruppe nach initialer Kontrolle läßt weiterhin darauf schließen, daß ein kontinuierlicher Bedarf für das Gegengift besteht, um eine adäquate Behandlung zu erreichen.

Tabelle 5. Verringerungen im Vorkommen des Wiederaufflammens von Koagulo-pathien bei Nachfolgeuntersuchungen an Patienten der Zeitplan- und der PRN-Gruppe

	Zeitplangruppe (n=14)* (Prozent der Patienten mit abnormalen Werten) ^	PRN-Gruppe (n=16) (Prozent der Patienten mit abnormalen Werten) ^
Blutplättchen	2/14 (14%) **	9/16 (56%) **
Fibrinogen	2/14 (14%)	7/16 (44%)

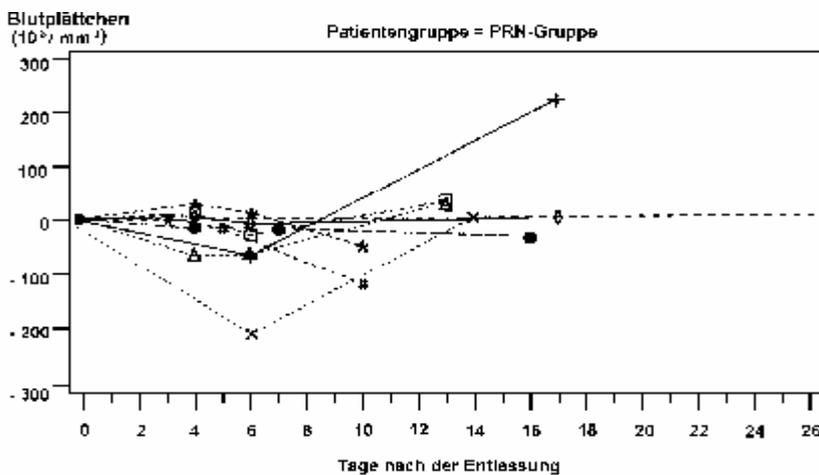
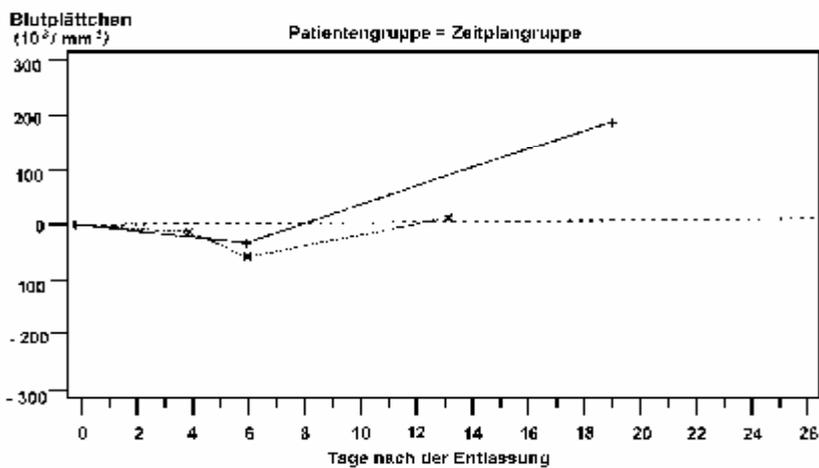
^ Die Zahlen sind ausgedrückt als Prozent an Patienten, die eine Blutplättchenanzahl zur Nachfolgeuntersuchung hatten, die geringer war als die Anzahl zum Zeitpunkt der Entlassung, oder deren Fibrinogen weniger als 50% zum Entlassungszeitpunkt betrug.

* Für einen Patienten fehlen die Nachfolgeuntersuchungsdaten.

** Statistisch signifikanter Unterschied, p = 0.04 im Fisher's Exaktem Test

Diagramm 2: Veränderungen in der Blutplättchenanzahl bei einzelnen Patienten zwischen den Nachfolgeuntersuchungen und der Entlassung

Patienten in der Zeitplangruppe und der PRN-Gruppe werden grafisch getrennt dargestellt. In der PRN-Gruppe zeigen mehr Patienten eine Verringerung der Blutplättchenzahl nach der Entlassung als bei der Zeitplangruppe. Es werden nur Patienten dargestellt, die eine verringerte Blutplättchenzahl nach der Entlassung aufwiesen.



Anwendungen und Gebrauch:

CroFab ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit minimalen oder mittelschweren Vergiftungen durch nordamerikanische **Crotaliden** (Grubenottern) (siehe Tabelle 3: Definitionen im Abschnitt 'Klinische Studien'). Es wird zur frühzeitigen Anwendung von CroFab (innerhalb von 6 Stunden nach einem Schlangenbiß) geraten, um eine klinische Verschlechterung sowie das Auftreten von systemischen Koagulopathien zu verhindern.

Gegenanzeigen:

CroFab sollte nicht bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeiten auf Papaya oder Papain angewendet werden, außer wenn der Nutzen die Risiken überwiegt und anaphylaktoide Reaktionen sofort und entsprechend behandelt werden können.

Warnungen:

- Koagulopathien sind Komplikationen, die bei vielen Opfern von **Vipergift**bissen auftreten, und entstehen durch die Fähigkeit des Schlangengiftes, mit der Blutkoagulationskaskade zu interferieren [4, 8, 9]. In klinischen Versuchen mit CroFab traten wiederkehrende Koagulopathien (wiederholtes Auftreten einer Koagulationsabnormalität nachdem erfolgreich mit Antivenin behandelt worden war) bei ca. der Hälfte der untersuchten Patienten auf. Sie waren gekennzeichnet durch erniedrigtes Fibrinogen, verminderte Anzahl an Blutplättchen und Verlängerung der Prothrombinzeit. Die klinische Signifikanz dieser wiederkehrenden Abnormalitäten ist nicht bekannt. Wiederkehrende Koagulationsabnormalitäten traten nur bei Patienten auf, die solche Koagulationsabnormalitäten während ihres ersten Behandlungszeitraums zeigten. Es konnte noch keine optimale Dosierung gefunden werden, die das wiederholte Auftreten von Koagulopathien vollständig verhinderte. Wiederholte Verabreichungen von CroFab kann notwendig sein, um die Wiederkehr von Koagulopathien zu verhindern (siehe: Dosierung und Verabreichung), weil CroFab eine kürzere Aufenthaltsdauer im Blut hat als **Crotaliden**-Gifte, die von der Gifteintrittsstelle über einen verlängerten Zeitraum freigesetzt werden.
- Wiederkehrende Koagulopathien können über ein bis zwei Wochen oder auch noch danach auftreten. Patienten, die Koagulopathien aufgrund von Schlangenbissen während ihrer initialen Behandlung aufweisen, müssen für bis zu einer Woche oder nach ärztlicher Einschätzung auch länger auf Zeichen und Symptome beobachtet werden, die auf eine erneute Koagulopathie hinweisen. Während dieser Zeit sollte der Arzt sorgfältig den Bedarf einer wiederholten CroFab-Anwendung einschätzen sowie den Einsatz von weiteren Antikoagulantien oder Anti-Blutplättchen-Mitteln.
- Papain wird benutzt, um einen ganzen Antikörper in Fab und Fc Fragmente zu teilen, und vereinzelte Mengen von Papain oder inaktivierten Papainresten können in CroFab vorhanden sein. Patienten mit Allergien zu Papain, Chymopapain, anderen Papayaextrakten oder dem Ananasenzym Bromelain haben auch ein erhöhtes Risiko für eine allergische Reaktion zu CroFab. Weiterhin wurde in der Literatur auch erwähnt, daß einige Hausmilbenallergene und einige Latexallergene antigenische Strukturen mit Papain teilen, und daher können Patienten mit diesen Allergien auch allergisch auf Papain reagieren [6, 7] (siehe: Gegenanzeigen).

Vorsichtsmaßnahmen**Allgemeines:**

CroFab enthält Quecksilber in Form von Ethylquecksilber aus Thimerosal. Das Endprodukt enthält bis zu 104.5 mcg oder ca. 0.11 mg Quecksilber pro Ampulle, was nicht mehr als 1.9 mg Quecksilber pro Dosis ausmacht (basierend auf der in klinischen Versuchen mit CroFab verwendeten

Maximaldosis von 18 Ampullen). Obwohl keine endgültigen Daten zur Toxizität von Ethylquecksilber existieren, wird in verschiedenen Literaturstellen vorgeschlagen, daß man Informationen, die sich auf Intoxikationen mit Methylquecksilber beziehen, verwenden kann.

Anaphylaxie, Anaphylaktoide Reaktionen und Allergische Reaktionen

- Mögliche Risiken und Nebenwirkungen, die die Anwendung von heterologen tierischen Proteinen an Menschen begleiten, umfassen anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, verspätete allergische Reaktionen (späte Serumreaktion oder Serumkrankheit) und es sind auch Fieberreaktionen auf Immunkomplexe, die von tierischen Antikörpern und neutralisierenden Giftkomponenten stammen, möglich [10]. Obwohl kein Patient während der klinischen Studien mit CroFab eine schwere anaphylaktische Reaktion erfahren hat, sollte die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion in Betracht gezogen werden. Der Patient sollte über das mögliche Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion informiert werden und sollte ständig überwacht werden; eine intravenöse Verabreichung von Epinephrin und Diphenhydraminhydrochlorid muß für den Notfall sofort einsatzbereit sein, wenn CroFab infundiert wird. Wenn während der Infusion eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muß die Verabreichung von CroFab sofort beendet und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit bekannten Allergien auf Schafsproteine haben ein besonders hohes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion.
- Alle Patienten, die mit dem Gegengift behandelt wurden, müssen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome akuter allergischer Reaktionen überwacht werden (z.B. Urtikaria (*Nesselausschlag*), Pruritus (*Juckreiz*), Erythem, Angioödem, Bronchospasmus mit keuchenden Atemgeräuschen oder Husten, Stridor (*mit der Atmung verbundene Stenosegeräusche*), Larynxödem, Hypotension, Tachykardie) und mit entsprechender medizinischer Sorgfalt im Notfall behandelt werden (bspw. Epinephrin, intravenöse Verabreichung von Antihistaminika und/oder Albuterol).
- Alle Patienten sollten nachuntersucht werden hinsichtlich Zeichen und Symptomen für allergische Spätreaktionen oder Serumkrankheit (bspw. Ausschlag, Fieber, Myalgie (*Muskelschmerz*), Arthralgie (*Gelenkschmerz*) und eine entsprechende Behandlung erfahren.
- In der Literatur wurde bei der Anwendung anderer Antikörpertherapien darauf aufmerksam gemacht, daß Reaktionen während der Infusion wie Fieber, Rückenschmerzen, keuchende Atmung und Übelkeit oft mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen und durch langsamere Verabreichung der Lösung kontrolliert werden können [11].
- Patienten, die eine Behandlung mit einem körperfremden Protein wie CroFab erhalten, können darauf eine Sensibilisierung ausbilden. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine wiederholte Verabreichung von CroFab bei einem späteren Giftbiß erfolgt.
- Hautreaktionstests wurden in den klinischen Studien für CroFab nicht durchgeführt und werden nicht benötigt.

Weil Schlangengiftinokulationen Koagulationsabnormalitäten verursachen können, sollten auch die folgenden Krankheiten, die mit Koagulationsdefekten verbunden sind, berücksichtigt werden: Krebs, Kollagenkrankheit, Herzinsuffizienz mit Stauungserscheinungen, Durchfall, erhöhte Temperatur, Leberkrankheiten, Hyperthyreoidismus, schlechter Ernährungszustand, Steatorrhoea (Fettstuhl), Vitamin-K-Mangel.

Informationen für die Patienten

- Patienten müssen ihren Arzt unverzüglich konsultieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome allergischer Spätreaktionen oder der Serumkrankheit (bspw. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria) zeigen, nachdem sie aus ärztlicher Behandlung entlassen wurden.
- Patienten müssen ihren Arzt unverzüglich konsultieren, wenn sie nicht üblicherweise auftretende Hämatome oder Blutungen aufweisen (bspw. Nasenbluten, übermäßiges Bluten nach dem

Zähnebürsten, Auftreten von Blut im Stuhl oder Urin, übermäßige Menstruationsblutungen, Petechien, übermäßige Hämatome oder persistierendes leichtes Bluten von oberflächlichen Verletzungen), nachdem sie aus ärztlicher Behandlung entlassen wurden, weil sie weitere Gegengiftbehandlung benötigen könnten. Das Auftreten solcher Hämatome und Blutungen kann bis zu einer Woche oder länger nach der initialen Gegengiftbehandlung auftreten und Patienten sind gut beraten, ihre Nachfolgeuntersuchungen einzuhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden mit CroFab nicht durchgeführt.

Karzinogenese, Mutagenese und Beeinträchtigung der Empfängnis

Tierversuche zur karzinogenen Wirkung und Auswirkung auf die Reproduktion wurden mit CroFab nicht durchgeführt.

Schwangerschaft

Schwangerschaftsgruppe C. Tierversuche hinsichtlich der Auswirkungen von CroFab auf die Reproduktion wurden nicht durchgeführt. Es ist auch nicht bekannt, ob CroFab fetusschädigend wirkt, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird oder, ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt. CroFab sollte an Schwangere nur verabreicht werden, wenn eine eindeutige Indikation besteht.

CroFab enthält Quecksilber in Form von Ethylquecksilber aus Thimerosal (siehe Vorsichtsmaßnahmen, Allgemeines). Obwohl Toxizitätsdaten zu Ethylquecksilber nur in begrenztem Maße vorliegen, sind hohe Dosen und akute Expositionen zu Methylquecksilber mit neurologischen und renalen Schädigungen verbunden gewesen. Sich entwickelnde Feten und sehr kleine Kinder sind am meisten empfindlich und haben daher ein höheres Risiko.

Stillende Mütter

Es ist unbekannt, ob CroFab in der menschlichen Milch ausgeschieden wird. Weil viele Medikamente mit der menschlichen Milch ausgeschieden werden, sollte man vorsichtig sein, falls man CroFab bei einer stillenden Frau anwendet.

Anwendung bei geriatrischen Patienten

Es wurden keine spezifischen Untersuchungen an älteren Menschen durchgeführt.

Anwendung an pädiatrischen Patienten

Es wurden keine spezifischen Untersuchungen an Kindern durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, daß die absolute Giftdosis, die ein Schlangenbiß zur Folge hat, dieselbe ist bei Kindern und Erwachsenen, daher sollten keine Dosisveränderungen aufgrund des Alters gemacht werden.

CroFab enthält Quecksilber in Form von Ethylquecksilber aus Thimerosal (siehe Vorsichtsmaßnahmen, Allgemeines). Obwohl Toxizitätsdaten zu Ethylquecksilber nur in begrenztem Maße vorliegen, sind hohe Dosen und akute Expositionen zu Methylquecksilber mit neurologischen und renalen Schädigungen verbunden gewesen. Sich entwickelnde Feten und sehr kleine Kinder sind am meisten empfindlich und haben daher ein höheres Risiko.

Nebenwirkungen

- Die Mehrzahl der gemeldeten Nebenwirkungen durch CroFab in klinischen Studien waren leicht bis mittelschwer.

- Die am häufigsten in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen waren Urtikaria (*Nesselausschlag*) und Hautausschlag. Nebenwirkungen, die die Haut und Anhangsgebilde (appendages) [primär Hautausschlag, Urtikaria (*Nesselausschlag*) und Pruritus (*Juckreiz*)], betrafen, wurden bei 14 von 42 Patienten berichtet (Tab. 6).
- Von den 25 Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, hatten 3 schwere und schwerste Nebenwirkungen. Ein Patient, bei dem schwerste Nebenwirkungen auftraten, hatte eine wiederkehrende Koagulopathie aufgrund des Schlangenbisses, die eine erneute stationäre Aufnahme und wiederholte Gegengiftverabreichung erforderte. Dieser Patient gesundete letztlich vollständig. Die anderen 2 Patienten hatten schwere Nebenwirkungen, die sich bei einem Patienten in einem schweren juckenden Hautausschlag nach der Behandlung äußerte und bei dem anderen entwickelten sich ein starker Ausschlag und Pruritus (*Juckreiz*) einige Tage nach der Behandlung. Beide Patienten erholten sich nach der Verabreichung von Antihistaminika und Prednison.
- Bei einem Patienten wurde die Therapie mit CroFab aufgrund einer allergischen Reaktion abgebrochen.

Tabelle 6. **Häufigkeit klinischer Nebenwirkungen in Studien mit CroFab aufgelistet nach Körpersystemen**

Nebenwirkungen	n = 42* Anzahl der Nebenwirkungen
<i>Ganzer Körper</i>	
Rückenschmerzen	2
Schmerzen in der Brust	1
Cellulitis	1
Wundinfektionen	1
Kälteschauer	1
Allergische Reaktionen †	1
Serumkrankheit	1
<i>Haut und -anhangsgebilde</i>	
Urtikaria	7
Ausschlag	5
Pruritus	3
Knoten in der Unterhaut	1
<i>Herzkreislaufsystem</i>	
Hypotension	1
<i>Respirationstrakt</i>	
Asthma	1
Husten	1
Vermehrtes Sputum	1
<i>Verdauungssystem</i>	
Übelkeit	3
Anorexie	1
<i>Hämatologisches / Lymphatisches System</i>	
Veränderungen in der Koagulation	3
Ekchymosen	1
<i>Knochen- und Muskelsystem</i>	
Myalgie	1

<i>Nervensystem</i>	
Circumorale Paresthesie	1
Allgemeine Paresthesie	1
Nervosität	1

* 25 der 42 Patienten, die in dieser Studie CroFab erhielten, hatten eine Nebenwirkung. Insgesamt wurden 40 Nebenwirkungen bei diesen 25 Patienten festgestellt.

† Die allergische Reaktion bestand in Urtikaria, Dyspnoea und keuchender Atmung bei einem Patienten.

Bei den 42 Patienten, die mit CroFab wegen minimaler oder mittelstarker *crotalider* Gifteinwirkung behandelt wurden, wurden sieben Nebenwirkungen als frühe Serumreaktionen eingestuft und fünf als späte Serumreaktionen, aber keine dieser Nebenwirkungen war schwerwiegend (Tabelle 7). In den klinischen Studien bestanden die Serumreaktionen zumeist in Urtikaria und Ausschlag und alle Patienten genasen ohne Folgen.

Tabelle 7. **Häufigkeit von frühen und späten Serumreaktionen (Reaktionen, die mit der Infusion von CroFab verbunden sind)**

	n=42* Anzahl der Nebenwirkungen
<i>Frühe Serumreaktionen</i>	
Urtikaria	5
Husten	1
Allergische Reaktionen **	1
<i>Späte Serumreaktionen</i>	
Ausschlag	2
Pruritus	1
Urtikaria	1
Serumkrankheit †	1

* 6 der 42 Patienten hatten Nebenwirkungen, verbunden mit einer frühen Serumreaktion und 4 mit einer späten Serumreaktion. Ein Untersucher nahm bei zwei weiteren Patienten an, daß sie eine späte Serumreaktion hatten, obwohl keine damit verbundene Nebenwirkung gemeldet worden war.

** Die allergische Reaktion bestand bei einem Patienten aus Urtikaria, Dyspnoe und keuchender Atmung.

† Die Serumkrankheit bestand aus schwerstem Ausschlag und Pruritus bei einem Patienten.

Überdosierung

Die maximale Menge an CroFab, die sicher in einer oder mehreren Dosen verabreicht werden kann, ist nicht bestimmt worden. Dosen von bis zu 18 Ampullen (ca. 13.5 g Protein) wurden verabreicht ohne beobachtbare direkte toxische Effekte.

Dosierung und Verabreichung

Jede Ampulle CroFab sollte in 10 ml sterilem Wasser für die Injektion USP (OHNE VERDÜNNUNGSMITTEL) aufgelöst und durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Die so hergestellte Lösung sollte in 250 ml 0.9%iger Kochsalzlösung USP weiter verdünnt und durch vorsichtiges Schwenken vermischt werden. Das aufgelöste und verdünnte Produkt muß innerhalb von 4 Stunden verbraucht werden.

Die Verabreichung des Gegengiftes sollte so schnell wie möglich nach einem **Crotaliden**-Biss erfolgen in die Patienten, die fortschreitende Zeichen einer Vergiftung zeigen (bspw. Verschlechterung der örtlichen Wunde, Koagulationsstörungen oder systemische Erscheinungen der Gifteinwirkung). In den klinischen Studien wurde gezeigt, daß CroFab wirksam war, wenn es innerhalb von sechs Stunden nach dem Schlangenbiß verabreicht worden war.

Der Bedarf an Gegengift ist abhängig von der Reaktion des einzelnen Patienten; basierend auf den klinischen Erfahrungen mit CroFab wird jedoch eine Initialdosis von vier bis sechs Ampullen empfohlen. Der Patient sollte bis zu einer Stunde nach der vollständigen Verabreichung dieser ersten Dosis überwacht werden, um festzustellen, ob eine initiale Kontrolle der Gifteinwirkung erreicht werden konnte (definiert als vollständiges Stoppen der örtlichen Reaktionen und Normalisierung der Koagulationsteste und der systemischen Zeichen). Falls eine initiale Kontrolle durch diese erste Dosis nicht erreicht wurde, muß dann eine weitere Dosis, aus vier bis sechs Ampullen bestehend, verabreicht werden, bis eine initiale Kontrolle der Erscheinungen der Gifteinwirkung erreicht werden konnte. Wenn die initiale Kontrolle der Gifteinwirkung erreicht ist, wird empfohlen, weitere CroFab-Dosen zu je zwei Ampullen alle sechs Stunden für eine Dauer von bis zu 18 Stunden (drei Dosen) zu verabreichen. Es wurde keine Bestimmung der optimalen Dosierung von CroFab nach dem 18 Stunden Zeitpunkt durchgeführt. Weitere Zwei-Ampullen-Dosen können in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten verabreicht werden, wenn vom behandelnden Arzt als notwendig empfunden.

Die initiale Dosis von CroFab, die in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, sollte über 60 Minuten intravenös infundiert werden. Die Infusion sollte während der ersten 10 Minuten langsam erfolgen mit einer Geschwindigkeit von 25 bis 50 ml / Stunde und es sollte auf das Auftreten eventueller allergischer Reaktionen geachtet werden. Wenn keine allergische Reaktion eintritt, kann die Infusionsgeschwindigkeit bis zum Infusionsende auf bis zu 250 ml/Stunde erhöht werden. Ständige Überwachung des Patienten ist notwendig.

Zusätzliche Patientenfürsorge (Unterstützende und weitere Therapien)

Zusätzliche Maßnahmen werden oftmals in Anspruch genommen, um bestimmte Erscheinungen der **Crotaliden**-Biss-Gifteinwirkung zu behandeln, wie Schmerz, Schwellung, Hypotension und Wundinfektion. Giftkontrollzentralen sind nützliche Quellen für eine Beratung im Einzelfall.

Zusammensetzung und Inhalt

CroFab wird als sterile, nonpyrogene (*kein Fieber auslösende*), reine, lyophilisierte Zubereitung geliefert. Jede Ampulle enthält bis zu 1 g Gesamtprotein, eine Maximalmenge von 0.11 mg Quecksilber und nicht weniger als die im Folgenden gezeigte Anzahl an Maus-LD₅₀ neutralisierenden Einheiten:

<i>Crotalus atrox</i> (Texasklapperschlange, Western Diamondback rattlesnake)	1350
<i>C. adamanteus</i> (Diamantklapperschlange, Eastern Diamondback rattlesnake)	800
<i>C. scutulatus</i> (Mojave-Klapperschlange, Mojave rattlesnake)	5210
<i>Agkistrodon piscivorus</i> (Wassermokassinschlange, Cottonmouth or Water Moccasin)	460

Jede Schachtel enthält zwei Ampullen an CroFab (Verdünnungsmittel nicht enthalten).

Aufbewahrungshinweise

Das Produkt muß bei 2 bis 8 °C (36 bis 46° F) aufbewahrt werden. Es darf nicht tiefgekühlt werden. Das Produkt muß innerhalb von vier Stunden nach Auflösung verbraucht werden.

Literaturhinweise

1. CONSROE P., EGEN N.B., RUSSELL F.E., GERRISH K., SMITH D.C., SIDKI A., et al.: Comparison of a new ovine antigen binding fragment (Fab) antivenin for United States, Crotalidae with the commercial antivenin for protection against venom-induced lethality in mice. J. Trop. Med. Hyg. 1995, **53** (5), 507-510.
2. DART R.C., HURLBUT K.M., GARCIA R., BOREN J.: Validation of a severity score for the assessment of Crotalid snakebite. Ann. Emerg. Med. 1996, **27** (3), 321-326.
3. LA GRANGE R.G. AND RUSSELL, F.E.: Blood platelet studies in man and rabbits following *Crotalus* envenomation. Proc. West. Pharmacol. Soc. 1970, **13**, 99-105.
4. LYONS, W.J.: Profound thrombocytopenia associated with *Crotalus ruber ruber* envenomation: a clinical case. Toxicol. 1971, **9**, 237-240.
5. TALLON R. W., KOCH K.L., BARNES S.G., BALLARD J.O.: Letter to Editor. N. Engl. J. Med. 1981, **305**, 1347.
6. QUARRE J.P., LECOMTE J., LAUWERS D., GILBERT P., THIRIAUX J.: Allergy to latex and papain. J. Allergy Clin. Immunol. 1995, **95** (4), 922.
7. BAUR X., CHEN Z., ROZYNEK P., DÜSER D., RAULF-HEIMSOTH M.: Cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens, including Hev b 1, as well as papain. Allergy 1995, **50** (7), 604-609.
8. FURLOW T.G., BRENNAN L.V.: Purpura following timber rattlesnake (*Crotalus horridus horridus*) envenomation. Cutis 1985, **35**, 234-236.
9. BUDZYNSKI A.Z., PANDYA B.V., RUBIN R.N. BRIZUELA B.S., SOSZKA T., STEWART G.J.: Fibrinogenolytic afibrinogenemia after envenomation by western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*). Blood 1984, **63** (1), 1-14.
10. KOJLS F.G.: Serum sickness and anaphylaxis. Am. J. Dis. Child 1997, 93-350.
11. KIRKPATRICK C.H.: The Digibind Study Advisory Panel. Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. Am. J. Emerg. Med. 1991, **9** (2 Suppl. 1), 7-10.

Manufactured by: Protherics Inc.
Nashville, TN 37212
U.S.A.

U.S. License No. 1575
Revised December 2000

462531