

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALVENO_{BAL} 10ml IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Polivalan akrep antiserumu
Steril ve apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

10 ml flakon ve 10 ml %0.9 serum fizyolojik çözücü ile

Etkin madde:

Buthus occitanus ≥ 50 LD50 NU/Flakon

akrep venomuna karşı immunoglobulin F(ab')₂ fragmentleri (At kökenli)

Androctonus australis ≥ 50 LD50 NU/Flakon

akrep venomuna karşı immunoglobulin F(ab')₂ fragmentleri (At kökenli)

Leiurus quinquestriatus quinquestriatus ≥ 50 LD50 NU/Flakon

akrep venomuna karşı immunoglobulin F(ab')₂ fragmentleri (At kökenli)

Androctonus crassicauda ≥ 50 LD50 NU/Flakon

akrep venomuna karşı immunoglobulin F(ab')₂ fragmentleri (At kökenli)

Her ml'si en fazla 100 mg protein içermektedir. (< 100 mg/ml)

Yardımcı madde:

Sodyum klorür <45 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl toz

Beyaz ve/veya kırık beyaz kek yapısı görümlü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ALVENO_{BAL} Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da bulunan *Buthus occitanus*, *Androctonus australis*, *Leiurus quinquestriatus q.* ve *Androctonus crassicauda* gibi zehirli akrep türlerinin neden olduğu zehirlenmelerin tedavisinde veya akabinde olası ölümlerin önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Sadece IV yolla uygulanır.

Antiserum tedavisi sadece klinik olarak önemli zehirlenme belirtileri (kas kontrolü kaybı, anormal göz hareketleri, konuşma bozukluğu, solunum güçlüğü, aşırı salivasyon, ağızda köpürme ve kusma vb.) gösteren hastalarda uygulanmalıdır. Şiddetli zehirlenmelerde, akrep sokmasının üzerinden uzun zaman geçen durumlarda ve hayati risk içeren durumlarda antiserum intravenöz yolla yavaşça uygulanmalıdır. Kullanılacak doz miktarı hastanın yaşına veya vücut ağırlığına bağlı değildir.

Başlangıç dozu: 1-3 flakon

Ek doz: Başlangıç dozu uygulandıktan sonra hasta 1 saat gözlemlenir ve ihtiyaç durumuna göre her 30/60 dakikada bir 1 flakon antiserum uygulanabilir.

Maksimum doz belirlenmediğinden, venomu nötralize etmek için gereken doz zehirlenmenin şiddetine ve hastanın seyrine göre doktorun önerisi ile belirlenecektir.

Uygulama Şekli:

ALVENO_{BAL} intravenöz kullanım için uygundur.

ALVENO_{BAL} kutu içerisinde yer alan 10 ml % 0.9 serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra intravenöz enjeksiyonla uygulanır.

Akrep sokmasına karşı antiserum uygulanırken uyulması gereken en önemli kural antiserumu en kısa süre içinde almak ve akrep zehrinin kan dolaşımına girmesini önlemektir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği

ALVENO_{BAL}'ın böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki etkililik ve güvenliliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda akrep zehri dağılımının olacağı vücut kitlesi daha az olduğu için plazma toksin konsantrasyonu sağlıklı bir erişkine kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, bağışıklık sistemi henüz tamamlanmamıştır. Dolayısıyla, zehri vücuttan atma kapasitesi (daha uzun biyolojik yarı ömür) sağlıklı bir erişkine göre daha fazladır. Bunlara ek olarak toksik etkiler sonucu kötüleşebilecek pnömoni gibi başka hastalıklar da görülebilir. Bu nedenlerle çocuklar akrep zehrinden daha fazla etkilenirler. Bu sebeple antiserum tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Uygulanacak antiserumun doz değerlendirmesi, hastanın yaşına bakılmaksızın, yetişkinlerdeki gibi yapılmalıdır.

Geriatrik popülasyon

65 yaşın üstündeki hastalar akrep zehrinden daha fazla etkilenirler. Bu sebeple antiserum tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlatılmalıdır. Uygulanacak antiserumun doz değerlendirmesi hastanın yaşına bakılmaksızın yetişkinlerdeki gibi yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ALVENO_{BAL}'ın bileşiminde bulunan etkin maddelerin veya yardımcı maddelerin herhangi birine ya da at kökenli menşeli heterolog proteinlere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Daha önceden serum hastalığı (Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu) gelişmiş kişilerde (proteinlerden dolayı antiserum kullandıktan 6-10 gün sonra ateşlenme, eklem ağrısı, bulantı, kusma veya deri döküntüleri gibi şikayetlerin ortaya çıkması) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Heterolog proteinler içeren ALVENO_{BAL} kullanılırken seyrek olarak ortaya çıkabilen anafilaktik şok veya uygulamadan sonraki 6-10 gün içinde gelişebilen serum hastalığının önlenmesi için belirli önlemler alınmalıdır.

Hipersensitivite reaksiyonları:

- ALVENO_{BAL} ile anafilaksi dahil olmak üzere şiddetli hipersensitivite reaksiyonları oluşabilir.
- ALVENO_{BAL}'ın infüzyonu sırasında olası hipersensitivite reaksiyonlarına karşın yakın hasta takibi ve epinefrin, kortikosteroid ve difenhidramin hidroklorür kullanarak intravenöz tedaviye her an hazır olunması önerilir.
- İnfüzyon sırasında bir anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, derhal tedaviyi sonlandırın ve uygun acil tıbbi yardımı uygulanmalıdır.
- İyileşme belirtileri nabzın taşikardiden normale dönmesi, terleme ve soğuk nemli cilt durumunda ekstremitelerin ısınması, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncının normal düzeylere gelmesi ve taşipne hastalarında solunumun normal hıza ulaşmasıdır.
- At proteinine karşı alerjisi olduğu bilinen hastalar özellikle anafilaktik reaksiyon riski altındadır.
- Daha önceden ALVENO_{BAL} ya da başka bir at antiserumuyla tedavi olan hastalar, at proteinlerine karşı duyarlılık kazanmış olabilir ve bu hastalarda hipersensitivite reaksiyonları gelişebilir.
- Astım ve infantil egzema gibi alerjik durumlarda ALVENO_{BAL} dikkatli kullanılmalıdır.
- ALVENO_{BAL} uygulamasından önce intradermal test yapılması önerilir. 0.1–0.2 mL (1:10 dilüsyon) serumu intradermal olarak enjekte ediniz. Alerji öyküsü varsa (1:100) dilüsyon uygulanmalıdır. İntadermal testin yapılıp yapılmayacağına ve bu testin uygulama zamanına yönelik karar, doktor tarafından, hastanın genel durumu ve hayati riski göz önünde bulundurularak verilir. Pozitif cilt testi, 30 dakika içinde çevresel eritem eşlikli veya eşiksiz kabarcık şeklinde ortaya çıkar. İntadermal test sonucunun pozitif olduğu belirlendiği durumlarda antiserum uygulamasından önce hastaya intravenöz yolla antihistaminikler ve adrenalin verilmeli (erişkinlere ve çocuklara %0.1 adrenalin çözeltisi sırasıyla 0.5 mL ve 0.01 ml/kg dozlarda subkutan veya intravenöz yollarla verilmelidir)

ve antiserum hasta en az bir saat süreyle gözlem altında tutulduktan sonra uygulanmalıdır. İntradermal test negatif sonuç verse dahi antiserum uygulamasından önce tüm hastalar için adrenalin hazır bulundurulmalıdır. Antiserum uygulaması sonrasında kas ağrısı, bulantı, ani ateşlenme ve döküntü gözlenirse antiserum uygulaması derhal durdurulmalıdır. Şok tedavisinden sonra antihistaminiklere 10 gün süreyle devam edilmelidir.

Gecikmiş alerjik reaksiyonlar (Serum hastalığı):

- ALVENO_{BAL}'ın uygulanmasından 6-10 gün sonra seyrek olarak (%0.5) serum hastalığı (ateşlenme, eklem ağrısı, bulantı, kusma veya deri döküntüleri gibi şikayetler) görülebilir. Bu nedenle hasta bir süre takip edilmeli ve gerekirse uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Bulaşıcı Enfeksiyöz Ajanlar:

- ALVENO_{BAL} at plazmasından elde edilmiştir. Bu nedenle enfeksiyon yapıcı ajanların (örn; virüsler) bulaşma riski olabilir.

Virüs güvenlik uyarısı:

ALVENO_{BAL}, at kanı bileşenlerinden elde edilmektedir. Hayvansal kan veya plazmadan hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için standart önlemler arasında donörlerin seçimi, belirli enfeksiyon belirteçleri için bireysel bağışlar, plazma havuzlarının taranması ve virüslerin etkisiz hale getirilmesi/uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının izlenmesi gerekir. Buna rağmen, hayvan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların ve virüslerin bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

Hastalar açısından ALVENO_{BAL} her uygulandığında, hastayla ürünü seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

ALVENO_{BAL} akrep sokmalarına karşı saflaştırılmış (pürifiye) ve konsantre panzehirin (antiserum) her bir flakonu 45 mg/ml'den daha az sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ALVENO_{BAL} kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

ALVENO_{BAL}'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde çalışma yapılmamıştır. ALVENO_{BAL}'ın hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarara neden olabileceği bilinmemektedir.

ALVENO_{BAL} gerekli olmadıkça (eğer antiserumun yararı, fetüse olan potansiyel riskine göre üstün çıkmaz ise) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ALVENO_{BAL}'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve bu nedenle dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

ALVENO_{BAL}'ın üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALVENO_{BAL}'ın araç ve makine kullanma yeteneğine yönelik etkiler üzerinde çalışma yapılmamıştır. Karşılaşılabilecek potansiyel advers etkiler (örn. kusma, mide bulantısı, yüksek ateş) göz önüne alındığında, bu ilaç alındığında araç veya makine kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Hayvan kökenli tüm serumların uygulanmasını takiben reaksiyonların ortaya çıkması mümkündür.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları

Seyrek: Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik şok, serum hastalığı (antiserum tedavisini takiben 6-10 gün içerisinde gelişir)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Nevrit

Göz hastalıkları

Seyrek: Üveit

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Miyokardit

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, bronkospazm, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, kusma, diyare (\geq %2)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Poliartrit, miyalji

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker (\geq %2)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar/bozukluklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, ödem, ateş, üşüme, baş ağrısı, rinore, yorgunluk, letarji

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ve tedavisi ile ilgili veri yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik Grup: Bağışık serumlar

ATC kodu: J06AA

Pasif immünoterapi, akrep envenomasyonunun tek etiyolojik tedavisidir. ALNENO_{BAL} *Buthus occitanus*, *Androctonus australis*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* ve *Androctonus crassicauda* akrep venomlarına karşı immunize edilmiş at plazmalarının saflaştırılmasıyla elde edilen IgG'nin pepsin ile enzimatik reaksiyonu ile oluşan pürifiye F(ab')₂ fragmentlerini içerir. 18-20 g ağırlığındaki CD1 ırkı fareler üzerinde yapılan LD50 çalışmalarında intravenöz yoldan yapılan enjeksiyonlar ile letal dozları (LD50) belirlenmiştir. Her flakon *Buthus occitanus*, *Androctonus australis*, *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* ve *Androctonus crassicauda* akrep venomlarına karşın en az 50 LD50 koruyucu antikor içerir.

Etki mekanizması:

Zehir ile kompleksleşmeyi kolaylaştırmak ve daha iyi bir difüzyon için antivenomun mümkün olduğu kadar erken ve intravenöz yoldan verilmesi önerilir. IgG antikorları ve F(ab')₂ fragmentleri zehire bağlandıkları kan bölmesinin dışına difüze olmazlar. Venom doku bölmesinden kana çekilerek burada F(ab')₂ ile kompleksleşir ve F(ab')₂ ile venom tarafından oluşturulan antijen-antikor kompleksi elimine edilir. Venom antikorlar tarafından hemen nötralize edilmese bile, antikorların zehri uzaklaştırması semptomların hızlı bir şekilde gerilemesine neden olur. Yani antiserum zehrin hedef dokulardan uzağa yeniden dağılmasını ve vücuttan atılmasını kolaylaştırır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Yaklaşık 160 kDa olan immüoglobulinlerin hareket hızına oranla; yaklaşık 100-110 kDa molekül büyüklüğüne sahip F(ab')₂ fragmentleri daha hızlı emilim gösterir.

Dağılım

Yaklaşık 160 kDa olan immüoglobulinlerin hareket hızına oranla; yaklaşık 100-110 kDa molekül büyüklüğüne sahip F(ab')₂ fragmentleri daha hızlı yayılır ancak doku kompartmanlarında yayılımı azdır. Yaklaşık 5-6 dakikada dokulara yayılır ve 30 dakikada pik

yapar.

Biyotransformasyon

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon

F(ab')₂'ler, FcRn kurtarma mekanizması tarafından geri dönüşüm mümkün olmadığından IgG'lerden daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptirler. F(ab')₂ boyutları böbreklerden filtrasyon için büyük olduğundan esas olarak retiküloendotelial sistem tarafından (renal olmayan mekanizmalar) fagositoza daha duyarlı hale getirilerek elimine edilirler.

8 sağlıklı gönüllüye (6'sı erkek, 2'si kadın ve 17-26 yaş aralığında) intravenöz yolla 47.5 mg dozda *Centruroides* akrep türlerinden elde edilen antivenom uygulaması sonucu 21 gün (504 saat) boyunca kan örneği toplandı ve farmakokinetik parametreler bölüm dışı analizlerle özetlendi.

Akrep antiserumunun farmakokinetik parametreleri

Parametreler	Ortalama + sd
AUC(0-∞) (µg*saat/mL)	706 ± 352
Klirens (mL/saat)	83.5 ± 38.4
Yarılanma ömrü (saat)	159 ± 57
Sanal dağılım hacmi (Litre)	13.6 ± 5.4

5.3 Klinik öncesi güvenirlilik verileri

Akrep sokmasına karşı antitoksin (at) ile ilgili klinik öncesi veriler, standart güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalarına dayanılarak, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Klinik öncesi güvenlilik testi hayvanlarda zararsızlık testini (abnormal toksisite) içermektedir. Söz konusu EU Farmakopesi (01.2008:20609) Monograf 9.0 2.6.9'de önerildiği üzere gerçekleştirilen testte deney hayvanı olarak fare/ BALB-C ve Guinea Pig kullanılmıştır. Deney protokolünde önerildiği üzere, numune 8-12 haftalık, 17-24 g aralığında erkek 5 fare/ BALB-C ve 300g ağırlığında dişi 5 adet guinea pig kullanılmıştır. Deneyde kullanılan laboratuvar

hayvanları tesadüfen seçilmiş olup, tek tek işaretlenmiş ve uygulamadan 5 gün önce kafeslere ayrılmıştır.

ALVENO_{BAL} cam flakon içerisinde insan dozuna eşdeğer liyofilize pelet, üzerine 1 ml serum fizyolojik ilave edilerek dilue edilmiştir. Her bir fare ve Guinea pig için uygulanan toplam volüm maksimum 1 ml ile sınırlı tutulmuştur. Hazırlanan (n-5) dorsal kuyruk venasından 0.3 ml olacak şekilde 30 sn içerisinde enjekte edilmiş. Ayrıca toplam 1 ml volüm de intraperitoneal yolla 5 Guinea pig'e uygulanmıştır. Sonrasında, hayvanlar belirli genel sağlık kriterleri (solunum, motor aktiviteler, kas tonu, gastrointestinal, cilt) yönünden 7 gün süreyle takip edilmiştir. Abnormal Toksikite test protokolüne göre, ilacın uygulamasını izleyen 7 gün süreyle herhangi bir hayvanda ölüm şekillenmesi ya da önemli derecede klinik hastalık belirtisi halinde, testin tekrarlanması önerilmektedir. İkinci kez tekrarlanan testte, fare ya da Guinea pig'lerden en az bir hayvan ölmesi halinde test başarısız olarak değerlendirilir.

ALVENO_{BAL}'ın abnormal toksisite test sonuçlarına göre 7 günlük gözlem süresince hiçbir deney hayvanında ölüm görülmemiş, klinik gözlem incelemelerine göre de herhangi bir hastalık belirtisi tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum klorür
- Hidroklorik asit (pH ayarlayıcısı olarak)
- Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcısı olarak)
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürüne ait geçimlilik çalışmaları olmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ambalajında saklayınız.

Flakonlar tek kullanımlıktır, sulandırıldıktan sonra kalan kısım atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ALVENO_{BAL} 10 ml hacimli, nötral ve şeffaf tip I cam flakon içerisinde gri renkli butil tıpa ve üzerinde flip off alüminyum kapak ile yanında 10ml %0.9 serum fizyolojik ampul ile ambalajlanmış olarak sunulmaktadır.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü’’ yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Albila Serum Biyolojik Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Cumhuriyet Mh. İncirliçede Cd. Anthill Rezidans B Blok 6-1/41

Şişli/İSTANBUL

Telefon: 0 536 510 34

www.albila.com.

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/627

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

30.11.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ