

נסיוב כנגד ארס צפע א"י

Vipera palaestinae Antiserum (Equine source)

לשימוש תוך ורידי (I.V.)

יצרן: קמהדע בע"מ, בית קמה

מידע כללי על צפע א"י (Vipera palaestinae)

מידות: הצפע הא"י מגיע לאורך של 1.35 מ' ומשקל של עד 1.5 ק"ג.

תיאור: צבעיו חום-אפרפר או צהוב-אפרפר. לאורך גופו פס מקוטע או עקלתון רציף של מעוינים בצבע חום כהה, המודגשים על ידי שוליים כהים יותר המוקפים בפס בהיר ירוק ודק. משני צדי גופו יש כתמים בצבע הפס. על ראשו ציור חום-שחור בצורת "V" שחודו פונה קדימה. לאישונים צורת סדק אנכי. סימן היכר לרוב בני משפחת הצפעוניים הוא: קשקשי הראש קטנים מקשקשי הגוף.



צפע א"י

מזון: מכרסמים - חולדות ועכברים, אך גם ציפורים ולטאות.

פעילות: הצפע הא"י פעיל בשעות הלילה, אך ניתן לראותו גם בשעות היום ובין הערביים, בעיקר באביב, בקיץ ובסתיו. במשך היום הוא חבו במקומות מסתור.

מיקום: הצפע הא"י שוכן בסלעים, שדות וחורש, פרדסים וביישובי אדם. הוא נמשך למשקים חקלאיים בגלל מקורות המזון והמסתור. הוא מסוגל גם לטפס על עצים ולהסתתר בעצים חלולים.

תפוצה בארץ: הגליל, צפון הנגב, מדבריות יהודה ושומרון, מישור החוף והשפלה, הכרמל, הגולן, הרי יהודה והשומרון, העמקים, עד לקו ירושלים ומעט דרומה לבאר שבע.

תפוצה בעולם: סוריה, ירדן ודרום לבנון.

התגוננות: הצפע הא"י מכיש לצורך התגוננות והשגת מזון, הוא ארסי ומסוכן לאדם.

הארס: המרכיבים החשובים שהארס מכיל: **המורגין ונירוטוקסין** (וכן פוליפפטידים אנזימיים כמו פוספוליפאז, פוספודיאסטראז, פרוטאזות, אסטראזות, היאלורונידאז, L-amino acid oxidase, ועוד).

טיפול: בכל מקרה של הכשה, גם אם הנפגע אסימפטומטי, יש לפנות את המוכש לבית החולים בהקדם האפשרי (רצוי באמבולנס). יש לשמור על אימוביליזציה של הגפה ושל הנפגע. אין להניח חוסם עורקים או חוסם ורידים מחשש להחמרת הפגיעה המקומית והופעה מהירה וחמורה של תופעות סיסטמיות עם שחרור החוסם. לא להניח קרח ולא לבצע פעולות חיתוך ומציצה באזור ההכשה.

הטיפול הראשוני הוא טיפול תומך הכולל מתן תוך ורידי של תמיסת מי מלח פיזיולוגית או תמיסת הרטמן, ולא בגף המוכשת. תרופות וזופרסוריות, משככי כאבים (תוך מעקב על דיכוי נשימתית), נוגדי בחילה, ותוצרי דם לפי הצורך וכמקובל. במקרים של תגובה אנאפילקטית או אנפילקטואידית יש לטפל באפינפרין, נוגדי היסטמין, קורטיקוסטרואידים, חמצן והנשמה, כמקובל.

הנסיוב

כללי: הנסיוב מיועד לשימוש בבני אדם ובעלי חיים. התכשיר מסופק כתמיסה סטרילית ללא חומרים משמרים. התמיסה צלולה עד אופלית, חסרת צבע עד כחולה בהירה. יש לנקוט בכל אמצעי הבטיחות ולשמור על סטריליות הנסיוב.

הפקת הנסיוב: הנסיוב מופק מסרום סוסים שחוסנו בארס של צפע א"י, תוך יישום עקרונות תהליכי ייצור בתנאי ייצור נאותים (GMP). תהליך ההפקה והייצור נעשה ע"י חברת קמהדע והתכשיר מופץ ע"י חברת "שראל".

התכשיר איננו רשום בפנקס התכשירים והשימוש בו נעשה על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו, 1986.

הרכב:

ASV (Anti Snake Venom) against *Vipera palaestinae*, 100 PD₅₀/ml
Sodium Chloride 0.9%
Water for Injection Ad 10 ml

תכולת אריזה: בקבוקון זכוכית (Type I) לשימוש חד-פעמי המכיל 10 מ"ל נסיוב, ומחט פילטר 5 מיקרון סטרילית לשימוש חד-פעמי.

שחרור אצוות: כל אצווה נבדקת בחברת קמהדע, עפ"י מפרט בדיקות שחרור שאושר ע"י משרד הבריאות, הכולל בדיקות להרכב חלבוני, פעילות (יכולת נטרול ארס בעכברים) והעדר מזהמים. האצווה מאושרת לשיווק ע"י הרוקח האחראי של חברת קמהדע.

עוצמת הנטרול המוצהרת של הנסיוב: 100 PD₅₀/ml בבדיקת נטרול ארס בעכברים.

אחסון הנסיוב: יש לאחסן בקירור בין 2-8°C. אין להקפיא. יש לאחסן באריזה המקורית, מוגן מאור.

חיי מדף: שלוש שנים. **לאחר פתיחה יש להשתמש בנסיוב מיד.**

התוויה: בכל מקרה של הכשה על ידי נחש החשוד כצפע א"י, כאשר מופיעים תסמיני הרעלה כלליים (הקאה, כאב בטן, שלשול, ירידה בלחץ דם, הלם), תסמינים מקומיים (נפיחות הולכת ומתקדמת) ובחשד לתסמונת מדור בגפה המוכשת. ממצא של thrombocytopenia (בפרט אם היא מתקדמת) יכול לשמש ככלי עזר לקבלת החלטה על מתן הנסיוב.

הנחיות למתן הנסיוב:

תבחין רגישות לנסיוב: אין צורך לבצע תבחין זה בגלל שיעור גבוה של תגובות false positive and false negative.

אזהרות:

- בגלל הסיכון לתגובת רגישות יתר מיידית יש לתת את הנסיוב בבי"ח תחת ניטור ולאחר הכנת כל הנדרש לטיפול בתגובה זו (חמצן, אמבו, לרינגוסקופ, טובוס, epinephrine, אנטיהיסטמינים וסטרואידים). אם מופיעה תגובת רגישות יתר יש להפסיק מיד את מתן הנסיוב ולטפל בתגובה כמקובל.
- יש לברר האם הנפגע קיבל בעבר נסיוב כנגד ארס הצפע הא"י או נסיוב אחר שיוצר בסוסים, האם הופיעו תגובות כלשהן, ובהתאם לשקול premedication עם epinephrine, אנטיהיסטמינים וסטרואידים.

מינון: מינון הנסיוב הוא חמישה בקבוקונים (50 מ"ל) והוא זהה במבוגרים ובילדים.

אופן הכנת התמיסה:

שלב את תוכן כל אחד מהבקבוקונים הדרושים בעזרת מחט פילטר סטרילית חד פעמית, המצורפת לאריזה. הסר את מחט הפילטר והזרק את הנסיוב מכל בקבוקון אל תוך שקית העירוי המכילה נפח מתאים (ראה הסבר למטה) של תמיסת מי מלח פיזיולוגית סטרילית (normal saline). יש להשתמש במזרק ומחט פילטר חדשים עבור כל בקבוקון. נפח תמיסת מי המלח הפיזיולוגית לדילול הנסיוב במבוגר הוא 500 מ"ל (או פחות אם הנפגע סובל ממחלת לב ובפרט אי ספיקת לב), ובילדים בהתאם למשקלם.

אופן המתן: להזליף תמיסה זו בקצב של כשלוש טיפות לדקה במשך 10 דקות ואם אין תגובה שלילית יש להזליף את שאר הכמות תוך שעתיים.

הערה: ברוב המקרים של התופעות הסיסטמיות חולפות לאחר מנה זו. בחלק קטן מהנפגעים התופעות המקומיות מתקדמות למרות מתן הנסיוב ויש לתת בין שלושה לחמישה בקבוקונים נוספים באותה צורה. לצורך קבלת החלטה על מתן בקבוקונים נוספים של הנסיוב יש לסמן את גבול הנפיחות, למדוד את היקף הגפה המוכשת, לבצע ספירת דם ולעקוב אחר כל אלה באופן סריאלי במשך 6-12 שעות לפחות לאחר סיום מתן המנה הראשונה של הנסיוב, ולהתייעץ עם טוקסיקולוג קליני.

תופעות לוואי:

anaphylaxis: במקרה של אנאפילקסיס יש לטפל בחמצן, הנשמה, אפינפרין, נוגדי היסטמין וקורטיקוסטרואידים, כמקובל.

serum sickness: הטיפול במחלה זו כולל קורטיקוסטרואידים ונוגדי דלקת לא סטרואידליים כמקובל.

התייעצות: מומלץ להתייעץ עם טוקסיקולוג קליני, מספר הטלפון של המרכז הארצי למידע בהרעלות במרכז רפואי רמב"ם הוא 04-8541900 (24 שעות ביממה).

דיווח: בכל מקרה יש לדווח על תוצאות הטיפול בהתאם לטופס שצורף למנות הנסיוב על ידי "שראל". הדיווח יעשה לחברת "שראל".

דיווח על שימוש בנסיוב בהכשות נחש הצפע הא"י והאפעה המגוון

א. רקע

משרד הבריאות העביר את ייצור הנסיובים (antivenin, antiserum) נגד ארסי נחש הצפע הא"י והאפעה המגוון לחברת קמהדע המייצרת עפ"י דרישות ה-GMP במדינת ישראל. שיטת הייצור עצמה לא השתנתה והנסיוב מכיל נוגדנים מנטרלים שלמים.

ע"מ להעריך את יעילותו ובטיחותו של הנסיוב החדש, אנו מבקשים לאסוף נתונים על תוצאות הטיפול בנסיוב.

הדיווח הוא אנונימי, יישמר חיסיון רפואי ולא יעשה בו כל שימוש כנגד הרופא/ים המטפל/ים. **הדיווח הינו חובה וכל משלוח של מנות נוספות של נסיוב מותנה בקבלת הדיווח.**

המידע יעבור מחברת "שראל" גם למשרד הבריאות ולמרכז הרעלים ברמב"ם.

תודה על שיתוף הפעולה.

ב. דיווח על הטיפול בנסיוב

שם המוסד: _____ שם הרופא: _____ טלפון: _____

תאריך ההכשה: _____ שעת ההכשה: _____ מיקום ההכשה (יישוב, אזור): _____

גיל הנפגע: _____ שנים _____ חודשים _____

מגדר הנפגע: זכר נקבה ארבע ספרות ת"ז אחרונות

זיהוי הנחש: צפע א"י אפעה מגוון

הנחש זוהה לפי:

ידע אישי זואולוג לוכד נחשים תמונה המרכז הארצי למידע בהרעלות, רמב"ם אחר _____

הזמן שעבר מההכשה עד להגעה לביה"ח: _____ שעות _____ **אזור הגוף שנפגע:** _____

תופעות קליניות: מקומיות

סיסטמיות _____

מעבדתיות

הטיפול שניתן בשטח: _____

הטיפול שניתן בביה"ח:

טיפול בנסיוב: הזמן שחלף מההכשה למתן הנסיוב: _____ שעות _____

הוריה: _____

שם הנסיוב: _____ מספר האצווה: _____

הכמות שניתנה (מ"ל): _____ משך המתן: _____ שעות _____

תגובה לטיפול (מקומית, סיסטמית, מעבדתית): _____

מתן חוזר של הנסיוב: כן לא _____ זמן לאחר המתן הראשון: _____ שעות _____

הוריה: _____ כמות: _____ מ"ל _____

תגובה לטיפול (מקומית, סיסטמית, מעבדתית): _____

תופעות לוואי למתן הנסיוב: _____

הטיפול שניתן לתופעות הלוואי: _____

הערות:

יש להעביר את הדיווח למר דוד גבאי מחברת "שראל" בפקס: 09-8922067, או דוא"ל gabbay@sarel.co.il

Vipera palaestinae Antiserum (Equine Source)

For Intravenous (I.V.) Use

Manufacturer: Kamada Ltd., Beit Kama

General information about *Vipera palaestinae*

Measurements: The *Vipera palaestinae* reaches a length of 1.35 m and a weight of up to 1.5 kg.

Description: Its colors are grayish-brown or grayish-yellow. Along the length of its body is a segmented or continuous curved band of dark brown diamond-shaped forms emphasized by darker borders surrounded by a light green narrow stripe. On both sides of its body are spots colored like the stripe. On its head is a brown-black "V"-shaped figure with its point facing forward. Its pupils are in the form of a vertical slit. An identifying sign of most of this family of *Vipera palaestinae* is: head scales smaller than the body scales.



Vipera palaestinae

Diet: Rodents – rats and mice, but also birds and lizards.

Activity: The *Vipera palaestinae* is active during the night, but it can also be seen during the day and at dusk, particularly in the spring, summer and fall. During the day it remains concealed in hiding places.

Location: The *Vipera palaestinae* dwells in rocks, fields and thickets, orchards and human settlements. It is drawn to farms because of the food sources and hiding places. It is also able to climb trees and hide in hollowed-out trees.

Distribution in Israel: The Galilee, northern Negev, Judean and Samarian deserts, the coastal plain and lowland region, the Carmel, the Golan, the Judean and Samarian mountains, the valleys, up to the Jerusalem line and slightly south to Beer Sheva.

World distribution: Syria, Jordan and southern Lebanon.

Defense: The *Vipera palaestinae* bites to defend itself and to obtain food. It is poisonous and dangerous for humans.

The venom: The important components contained in the venom include: **hemorrhagin and neurotoxin** (as well as polypeptides, enzymes such as phospholipase, phosphodiesterase, proteases, esterases, hyaluronidase, L-amino acid oxidase, etc.).

Treatment: in any case of snake bite, the patients should be evacuated to the hospital as soon as possible, even if he is asymptomatic (preferably by ambulance). Immobilization of the patient and the limb should be kept. An arterial tourniquet or vein tourniquet should not be used since it might cause worsening of the local injury and appearance of fast and severe systemic reactions when loosening the tourniquet. Ice should not be applied and cutting or sucking at bitten area should not be performed.

The initial treatment is supportive and includes intravenous administration of normal saline solution or Hartman solution, but not in the bitten limb. Vassopressor medications, analgesics (with monitoring for signs of respiratory suppression), anti emetics and blood products, as needed and as customary. In cases of anaphylactic or anaphylactoid reactions, treatment with epinephrine, antihistamines, corticosteroids, oxygen and respiration, as customary, should be administered.

The Antiserum

General: The antiserum is intended for use in humans and animals. The preparation is provided as a preservative-free sterile solution. The solution is clear to opalescent, colorless to slightly bluish. All precautions should be implemented to maintain the sterility of the antiserum.

Production of the antiserum: The antiserum is produced from the serum of horses that were immunized with venom of the *Vipera palaestinae*, implementing Good Manufacturing Practice (GMP) principles. The extraction process and production are done by the Kamada Company and the preparation is distributed by the "Sarel" Company.

The preparation is not registered in the Drug Registry and it is used in accordance with Regulation 29 of the Pharmacists' Regulations (Preparations), 1986.

Composition:

ASV (Anti Snake Venom) against *Vipera palaestinae*, 100 PD₅₀/ml
Sodium Chloride 0.9%
Water for Injection Ad 10 ml

Package contents: One single-use glass vial (Type I) with 10 ml antiserum and one sterile single-use 5 micron filter needle.

Batch release: Each batch is tested by the Kamada Company according to the release test specification which was approved by the Ministry of Health, and includes tests for protein composition, activity (ability to neutralize venom in mice) and the absence of contaminants. The batch is approved for marketing by the Responsible Pharmacist of the Kamada Company.

Stated neutralization strength of the antiserum: 100 PD₅₀/ml in the venom neutralization test in mice.

Storage of the antiserum: Store in a refrigerator (2-8°C). Do not freeze.
Store in the original package, protected from light.

Shelf life: 3 years. **Use immediately after opening.**

Indication: In any case of a bite by a snake that is suspected to be *Vipera palaestinae*, when there are general symptoms of poisoning (vomiting, abdominal pain, diarrhea, drop in blood pressure, shock), local symptoms (progressive swelling), and suspicion of compartment syndrome in the bitten limb occur. A finding of thrombocytopenia (particularly if it is advanced) can assist in making the decision to administer the antiserum.

Instructions for antiserum administration:

Antiserum sensitivity test: There is no need to perform such a test due to a high rate of false positive and false negative reactions.

Warnings:

- Because of the risk of an immediate hypersensitivity reaction, the antiserum should be administered in a hospital under monitoring and after preparing everything needed for treatment of this reaction (oxygen, Ambu, laryngoscope, tracheal tube, epinephrine, antihistamines and steroids). If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue administration of the antiserum immediately and treat the reaction as is customary.**
- Check whether the patient received anti *Vipera palaestinae* venom serum in the past or any other antiserum derived from horses, whether any reaction occurred, and accordingly, consider premedication with epinephrine, antihistamines and steroids.**

Dosage: The antiserum dosage is 5 vials (50 ml) and is the same in adults and children.

Instructions for solution preparation:

Withdraw the content of each of the required vials using sterile single-use filter needle supplied within the package. Remove the filter needle and inject the antiserum into an infusion bag containing an appropriate volume (see explanation below) of a sterile normal saline solution (physiologic saline solution). The contents of each vial should be withdrawn using a new syringe and a new filter needle.

The volume of normal saline solution for dilution of the antiserum for an adult is 500 ml (or less if the patient suffers from heart disease, particularly heart failure), and for children according to their weight.

Method of administration: This solution should be infused at a rate of 3 drops/minute for 10 minutes and if there is no negative reaction the rest of the amount should be infused within two hours.

Note: In the majority of cases all systemic effects disappear after this dose. In a small portion of patients, the local effects progress despite administration of the antiserum and 3-5 additional vials should be given in the same manner. In order to make a decision about administering additional vials of antiserum, the border of the swelling should be marked, the circumference of the bitten limb measured, blood count performed. All these should be monitored serially for at least 6-12 hours after completing administration of the first dose of antiserum, and a clinical toxicologist should be consulted.

Side effects:

Anaphylaxis: In case of anaphylaxis, treat with oxygen, respiration, epinephrine, antihistamines and corticosteroids, as is customary.

Serum sickness: The treatment for this sickness includes corticosteroids and non-steroidal-anti-inflammatory drugs as is customary.

Consultation: It is recommended that a clinical toxicologist be consulted. The telephone number of the National Poison Information Center at the Rambam Medical Center is 04-8541900 (24 hours a day).

Reporting: In every case the results of treatment must be reported in accordance with the form provided with the antiserum by "Sarel". The reporting will be made to the "Sarel" Company.

Report on use of antiserum in snake bites of the *Vipera palaestinae* and the *Echis coloratus*

A. Background

The Ministry of Health has transferred the production of the antisera (antivenin, antiserum) against the venom of the *Vipera palaestinae* and the *Echis coloratus* to the Kamada Company which produces according to GMP requirements in the State of Israel. The production method itself has not changed and the antiserum contains whole neutralizing antibodies.

In order to evaluate the efficacy and safety of the new antiserum, we seek to gather data on the results of treatment with the antiserum.

The reporting is anonymous, medical confidentiality is maintained and no use of it will be made against attending doctors.

Reporting is obligatory and shipment of further doses of antiserum is conditional on receipt of the report.

The information will be passed on from the "Sarel" Company to the Ministry of Health and to the Poison Center in Rambam.

Thank you for your cooperation.

B. Report on treatment with the antiserum

Name of institution: _____ Name of doctor: _____ Telephone: _____

Date of bite: _____ Hour of bite: _____ Location of bite (settlement, area): _____

Age of the patient: _____ years _____ months

Sex of the patient: male female last 4 digits of ID number

Identification of the snake: *Vipera palaestinae* *Echis coloratus*

The snake was identified by:

- Personal knowledge Zoologist Snake trapper Picture
 The National Poison Center, Rambam Other _____

Time elapsed from the bite until arrival at the hospital: _____ hours

Area of the body injured: _____

Clinical effects: Local _____

Systemic _____

Laboratory _____

Treatment given in the field: _____

Treatment given in the hospital: _____

Treatment with antiserum:

Time elapsed from the bite until administration of antiserum: _____ hours

Indication: _____

Name of antiserum: _____ Batch number: _____

Amount given (ml): _____ Duration of administration _____ hours

Reaction to treatment (local, systemic, laboratory): _____

Repeat administration of antiserum: yes no

Time since first administration: _____ hours

Indication: _____ Amount: _____ ml

Reaction to treatment (local, systemic, laboratory): _____

Side effects to antiserum administration: _____

Treatment given for side effects: _____

Remarks: _____

The report should be transmitted to
Mr. David Gabbay of the "Sarel" Company
Fax: 09-8922067, or by e-mail: gabbay@sarel.co.il