

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

BAT^{MD}

Antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)
Solution stérile injectable

J06AA04 Sérums immunisants et immunoglobulines

<p>«SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL EN CAS D'EXPOSITION DOCUMENTÉE OU SUSPECTÉE AUX SÉROTYPES A, B, C, D, E, F ou G DE LA NEUROTOXINE BOTULIQUE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN»</p>

Fabriqué par
Emergent BioSolutions Canada Inc.
155 Innovation Drive
Winnipeg, MB

Date d'approbation initiale :
9 mai 2017

Date de révision :
17 novembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 242826

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	
.....	24

BAT^{MD}

Antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL EN CAS D'EXPOSITION DOCUMENTÉE OU SUSPECTÉE AUX SÉROTYPES A, B, C, D, E, F ou G DE LA NEUROTOXINE BOTULIQUE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN »

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution stérile injectable Un flacon à usage unique contient un dosage minimum de : <ul style="list-style-type: none">• 4 500 U d'antitoxine botulique de sérotype A,• 3 300 U d'antitoxine botulique de sérotype B,• 3 000 U d'antitoxine botulique de sérotype C,• 600 U d'antitoxine botulique de sérotype D,• 5 100 U d'antitoxine botulique de sérotype E,• 3 000 U d'antitoxine botulique de sérotype F, et• 600 U d'antitoxine botulique de sérotype G,	maltose à 10% polysorbate 80 à 0,03%

DESCRIPTION

BAT^{MD} [antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)] est une solution stérile de fragments d'anticorps F(ab')₂ et F(ab')₂, préparée à partir de plasma de chevaux immunisés avec un sérotype spécifique de toxoïde et de toxine botulique. Pour obtenir le produit heptavalent final, les sept sérotypes de l'antitoxine sont mélangés. BAT se présente dans un flacon de 50 millilitres (ml). BAT est administré par voie intraveineuse.

Le procédé de fabrication de chaque type d'antitoxine comprend la chromatographie échangeuse de cations pour purifier la fraction d'immunoglobuline, la digestion avec pepsine pour produire les fragments d'immunoglobuline F(ab')₂ et F(ab')₂, la chromatographie échangeuse d'anions pour éliminer la pepsine ainsi que d'autres impuretés et la filtration. Par ailleurs, le procédé de fabrication inclut deux étapes d'inactivation/élimination virale, un traitement par solvant/détergent (S/D) et une filtration virale (Tableau 5).

L'étape de traitement par S/D est efficace pour inactiver les virus à enveloppe lipidique connus tels que l'encéphalite équine, l'artérite équine, le virus du Nil occidental, l'anémie infectieuse équine, le virus de l'herpès équin, la rage et la grippe équine. Le procédé de fabrication de BAT comprend également une étape de filtration virale importante qui élimine les virus en fonction de leur taille. L'étape de la filtration virale est donc efficace contre tous les virus à enveloppe lipidique précités ainsi que les virus non enveloppés plus petits tels que le rhinovirus équin, les adénovirus équins et les virus adéno-associés, et le parvovirus équin.

Le dosage du produit est exprimé en unités sur la base d'un test de neutralisation sur souris (*mouse neutralization assay*, MNA). Chaque unité de BAT vise à neutraliser 10 000 unités de la dose létale 50% intrapéritonéale chez la souris (MIPLD₅₀) de neurotoxine botulique pour les sérotypes A, B, C, D, F et G, et 1 000 MIPLD₅₀ pour le sérotype E.

BAT est formulé avec du maltose à 10% et du polysorbate 80 à 0,03%. Le vrac formulé contient environ 3 à 6 g% [30 à 70 milligrammes/millilitre (mg/ml)] de protéine.

EUND INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BAT est un mélange de fragments d'immunoglobuline indiqué pour le traitement du botulisme symptomatique après une exposition documentée ou suspectée à la neurotoxine botulique de types A, B, C, D, E, F ou G chez les patients adultes et pédiatriques.

L'efficacité de BAT se base sur des études d'efficacité qui démontrent un bénéfice de survie chez des modèles animaux de botulisme.

Gériatrie : Aucune donnée disponible.

Pédiatrie : L'efficacité de BAT n'a pas été établie chez les patients pédiatriques. Des données limitées sont disponibles sur la sécurité d'emploi chez l'enfant (pour plus de renseignements, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation de BAT, s'il est indiqué après exposition à la neurotoxine botulique.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; les patients qui ont reçu un traitement antérieur par antivenin/antitoxine équin(e), les patients qui souffrent d'allergies connues aux chevaux, d'asthme ou de rhume des foins (allergies saisonnières), peuvent présenter un risque accru de réaction d'hypersensibilité et ne doivent recevoir BAT que si les bénéfices l'emportent sur les risques. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration de BAT et du matériel de réanimation doit être à disposition.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Se préparer à la surveillance et à la prise en charge de réactions d'hypersensibilité, de réactions à la perfusion ou de réactions allergiques tardives (maladie sérique)
- BAT est préparé à l'aide de pools de plasma équin, par conséquent ce produit peut présenter un risque de transmission d'agents infectieux (voir la rubrique Transmission d'agents infectieux)

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères, notamment le choc anaphylactique et des réactions anaphylactoïdes, peuvent survenir après l'administration de BAT. Les patients qui ont reçu un traitement antérieur par antivenin/antitoxine équin(e), ayant des antécédents d'hypersensibilité aux chevaux, qui souffrent d'asthme ou de rhume des foins, présentent un risque majoré de développer des réactions d'hypersensibilité sévères à BAT. Administrer BAT dans un lieu doté des équipements appropriés, de médicaments, notamment d'adrénaline, et d'un personnel formé à la prise en charge de l'hypersensibilité, de l'anaphylaxie et du choc.

Surveiller tous les patients en vue de déceler d'éventuels signes et symptômes de réaction allergique aiguë (par ex. urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke, bronchospasme accompagné d'une respiration sifflante ou d'une toux, stridor, œdème laryngé, hypotension, tachycardie) pendant et après la perfusion de BAT. En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre l'administration de BAT immédiatement et prodiguer les soins d'urgence appropriés. Des médicaments tels que l'adrénaline doivent être à disposition pour le traitement immédiat des réactions d'hypersensibilité aiguës.

Chez les patients à risque de réaction d'hypersensibilité, débiter l'administration de BAT au débit le plus faible possible (< 0,01 ml/min) et surveiller.

Réactions allergiques tardives (maladie sérique)

Des réactions allergiques tardives (maladie sérique, par ex. fièvre, urticaire ou rash maculopapulaire, myalgie, arthralgie et lymphadénopathie) peuvent survenir après l'administration de BAT, généralement 10 à 21 jours après la perfusion. Surveiller les patients en vue de déceler d'éventuels signes et symptômes de réaction allergique tardive.

Si une réaction allergique tardive (maladie sérique) est suspectée, prodiguer les soins médicaux appropriés.

Précautions relatives au débit de perfusion

L'apparition de frissons, de fièvre, de céphalées, de nausées et de vomissements peut être liée au débit de perfusion. Une arthralgie, une myalgie et fatigue ou des réactions vasovagales peuvent également survenir. Surveiller attentivement les patients en vue de détecter d'éventuelles réactions à la perfusion de ce type pendant toute la période d'administration et juste après la perfusion. Si le patient développe des réactions à la perfusion, réduire le débit de perfusion et administrer un traitement symptomatique. Si les symptômes empirent, suspendre la perfusion et prodiguer les soins médicaux appropriés.

Interférence avec les dosages de la glycémie

Le maltose contenu dans BAT peut interférer avec certains types de systèmes de surveillance de la glycémie, c.-à-d. ceux qui se basent sur la méthode du glucose deshydrogénase pyrroloquinoléinequinone (GDH-PQQ). Cela peut donner lieu à une glycémie faussement élevée et à l'administration inappropriée d'insuline, provoquant une hypoglycémie potentiellement mortelle. Les cas d'hypoglycémie réelle peuvent rester sans traitement si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats faussement élevés.

Transmission d'agents infectieux

BAT étant produit à partir de plasma équin, il peut supposer un risque de transmission d'agents infectieux, comme des virus. Les pools de plasma équin sont triés selon la présence de certains agents infectieux et le procédé de fabrication de BAT comprend des mesures visant à inactiver et éliminer certains virus (pour plus de renseignement, voir **DESCRIPTION**).

Malgré ces mesures, ces produits peuvent présenter un risque de transmission de maladies. Aucun cas de transmission de maladie virale n'a été associé à l'utilisation de BAT. Signaler toutes les infections qui, selon l'avis du professionnel de la santé, sont susceptibles d'avoir été transmises par BAT à Emergent BioSolutions Canada Inc. au 1-800-768-2304 (téléphone) ou au 1-800-768-2281 (télécopie).

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe pas de données chez l'homme ou l'animal qui établissent la présence ou l'absence de risque associé à BAT pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : Il n'existe pas de données concernant le passage de BAT dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, l'administration de BAT à une femme qui allaite doit s'effectuer avec précaution.

Pédiatrie (< 17 ans) : L'efficacité de BAT n'a pas été établie chez les patients pédiatriques. Les données de sécurité d'emploi chez l'enfant sont limitées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Gériatrie (> 65 ans) : La sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et l'efficacité de BAT n'ont pas été établies chez les sujets gériatriques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Surveillance et essais de laboratoire

Surveiller les paramètres vitaux pour déceler d'éventuels signes et symptômes de réactions allergiques aiguës pendant et après la perfusion de BAT. En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre l'administration de BAT immédiatement et prodiguer les soins d'urgence appropriés. Avoir des médicaments à portée de main, tels que de l'adrénaline, pour le traitement d'urgence des réactions d'hypersensibilité aiguës.

EUND

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez $\geq 5\%$ des volontaires sains inclus dans les essais cliniques, étaient la céphalée, la nausée, le prurit et l'urticaire.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez $\geq 1\%$ des patients inclus dans une étude clinique, étaient la fièvre, le rash, les frissons, les nausées et l'œdème.

Les effets indésirables suivants sont abordés plus en détails dans d'autres rubriques de la notice :

- Réactions d'hypersensibilité (voir **MISE S EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Réactions allergiques tardives/maladie sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Réactions à la perfusion (voir **MISE S EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La sécurité d'emploi de BAT a été étudiée chez des adultes en bonne santé et des patients atteints de botulisme suspecté qui ont été traités avec BAT dans une étude clinique d'accès étendu.

Dans deux études cliniques, BAT s'est révélé avoir un profil de sécurité acceptable lorsqu'un ou deux flacons de BAT étaient administrés par voie intraveineuse à des sujets sains.

Dans un essai randomisé, à bras parallèles, mené en double aveugle pour évaluer la sécurité d'emploi de BAT chez des sujets sains ainsi que pour établir le profil pharmacocinétique des sept sérotypes d'antitoxine botulique dans BAT après une administration intraveineuse (IV), 40 sujets ont été randomisés pour recevoir un (n = 20) ou deux (n = 20) flacons de BAT.

Dans un deuxième essai pharmacodynamique randomisé, à bras parallèles, mené en double aveugle, 26 sujets sains ont été randomisés pour recevoir BAT dans une solution saline (n = 16) ou un placebo (solution saline à 0,9%; n = 10).

Les effets indésirables les plus fréquents chez tous les sujets sains étaient la céphalée (9%), le prurit (5%), la nausée (5%) et l'urticaire (5%). Les autres effets indésirables rapportés chez moins de 4% des sujets étaient la fièvre et une gêne au niveau de la gorge. Tous les effets indésirables rapportés étaient jugés d'intensité légère ou modérée. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Deux réactions allergiques aiguës modérées nécessitant l'interruption prématurée de la perfusion et du traitement ont été rapportées. Les réactions étaient prédéfinies comme légères si le sujet en avait conscience mais ne pouvait les supporter. Les réactions modérées étaient prédéfinies comme suffisamment gênantes pour interférer avec les activités normales du quotidien.

En tout, 231 sujets atteints de botulisme suspecté ou confirmé ont été exposés à BAT dans une étude clinique observationnelle d'accès étendu menée en ouvert et promue par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

La plupart des sujets adultes (213/216) et pédiatriques (13/15) (âgés de 10 jours à 17 ans ; dont 1 nouveau-né, 3 nourrissons et enfants en bas âge, 4 enfants et 7 adolescents) ont reçu une dose de BAT. Trois sujets adultes ont été exposés à une deuxième dose de BAT, et deux sujets pédiatriques ont reçu chacun deux doses nourrisson (10% de la dose adulte). Une deuxième dose était administrée entre 7 heures et 1 mois après la première dose.

Les données de sécurité d'emploi ont été activement collectées auprès des médecins traitants par le CDC. Toutefois, aucune pharmacovigilance n'a été réalisée sur place et le CDC s'est basé sur les informations de suivi fournies par les médecins traitants pour déterminer la fréquence des effets indésirables rapportés. Sur les 231 sujets recevant BAT, des informations de sécurité étaient disponibles pour 228 sujets. Des effets indésirables ont été rapportés chez 10% de l'ensemble des sujets. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre (4%), le rash (2%), les frissons (1%), la nausée (1%) et l'œdème (1%). D'autres effets indésirables ont été rapportés chez moins de 1% des sujets. Aucun sujet n'a développé d'anaphylaxie. Un sujet a développé un effet indésirable grave, une instabilité hémodynamique caractérisée par une bradycardie, une tachycardie et une asystolie, pendant l'administration de BAT. Un sujet a développé une maladie sérique (<1%) accompagnée d'une myalgie, d'une arthralgie et d'urines sombres 12 jours après l'administration de BAT.

Le taux de mortalité observé était de 11/228 (4,8 %). Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement par BAT.

Deux effets indésirables ont été rapportés chez deux sujets pédiatriques. Un sujet a développé comme effet indésirable de la fièvre après la perfusion de BAT, tandis que l'autre sujet a développé un effet indésirable grave, une instabilité hémodynamique caractérisée par une tachycardie, une bradycardie et une asystolie pendant la perfusion de BAT.

Trente-six sujets gériatriques (âgés de plus de 65 ans) ont reçu BAT dans le cadre d'une étude clinique d'accès étendu menée par le CDC. Un sujet gériatrique a développé un rash comme effet indésirable de la perfusion de BAT.

Tableau 1 Résumé des effets indésirables (EI) médicamenteux rapportés chez les sujets ayant reçu BAT pendant l'étude clinique d'accès étendu menée par le CDC

Classe de systèmes d'organes	Terme privilégié	Général (N=228)		
		Nbre d'événements	Nbre de sujets	% de sujets
TOUS SYSTÈMES CORPORELS CONFONDUS	GÉNÉRAL	37	23	10,1
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque	1	1	0,4
	Bradycardie	1	1	0,4
	Tachycardie	1	1	0,4
Affections gastro-intestinales	Vomissements	1	1	0,4
	Nausée	2	2	0,9
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	9	9	3,9
	Gêne thoracique	1	1	0,4
	Œdème	2	2	0,9
	Frissons	3	3	1,3
	Agitation	1	1	0,4
Affections du système immunitaire	Maladie sérique	1	1	0,4
Investigations	Élévation de la tension artérielle	1	1	0,4
	Élévation du taux de globules blancs	1	1	0,4
Affections psychiatriques	Agitation	1	1	0,4
	Anxiété	1	1	0,4
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	1	1	0,4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme	1	1	0,4
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Érythème	1	1	0,4
	Hyperhidrose	1	1	0,4
	Rash	4	4	1,8
Affections vasculaires	Instabilité hémodynamique	1	1	0,4
	Hypotension	1	1	0,4

Tous les effets indésirables étaient classés selon MedDRA version 15.0 et sont répertoriés en fonction de leur importance clinique dans une classe des systèmes d'organes déterminée.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Tous les sujets des deux essais cliniques ont été testés pour l'immunogénicité contre BAT, à l'inclusion et à la fin des études (jour 28), à l'aide d'une épreuve validée. Onze sujets se sont séroconvertis pendant les deux essais. Un sujet d'un essai clinique a développé une réaction allergique modérée pendant l'administration de BAT. Les deux sujets étaient négatifs pour les anticorps anti-BAT à

l'inclusion et à la fin de leurs études respectives. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et la spécificité de l'essai. En outre, l'incidence de positivité aux anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans le dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, y compris la méthodologie du dosage, manipulation de l'échantillon, le moment de prélèvement de l'échantillon, la présence de traitements concomitants et de maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison de l'incidence d'anticorps contre BAT et de l'incidence d'anticorps contre d'autres produits peut être trompeuse.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Des réactions d'hypersensibilité/allergiques ont été rapportées chez des patients traités par BAT, notamment un choc anaphylactique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-analyses de laboratoire

BAT contient du maltose qui peut interférer avec certains types de systèmes de surveillance de la glycémie. Seuls les systèmes spécifiques au glucose doivent être utilisés chez les patients recevant BAT. Cette interférence peut entraîner des glycémies faussement négatives et donc une hypoglycémie non traitée ou une administration inappropriée d'insuline, ce qui peut engendrer une hypoglycémie potentiellement mortelle.

La notice du système de glycémie, y compris des bandelettes de test, doit être lue attentivement pour déterminer si le système est approprié pour une utilisation avec des systèmes parentéraux contenant du maltose. En cas d'incertitude, contacter le fabricant du système de test pour déterminer si le système peut être utilisé avec des produits parentéraux contenant du maltose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

BAT est réservé à une administration par voie intraveineuse.

Posologie recommandée et modification posologique

BAT est une solution stérile de fragments d'immunoglobuline F(ab')₂ et F(ab')₂ purifiés dérivés du plasma équin et contient une activité antitoxine aux neurotoxines botuliques A, B, C, D, E, F et G.

Un flacon à usage unique de BAT contient un dosage minimum pour les antitoxines de types A,

B, C, D, E, F et G (voir le **Résumé des caractéristiques du produit**).

Chez d'adulte, l'enfant et le nourrisson, administrer une dose de BAT par voie intraveineuse selon le Tableau 2. Pour plus d'informations sur l'administration chez l'enfant en fonction du poids corporel, voir le Tableau 3.

Administrer toutes les doses de BAT après dilution à 1:10 dans une solution saline normale, par perfusion intraveineuse lente, selon les débits de perfusion variables indiqués dans le Tableau 2.

Surveiller les paramètres vitaux tout au long de la perfusion. S'il est bien toléré, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement jusqu'au débit de perfusion maximal et maintenu pendant le reste de l'administration. Réduire le débit de perfusion si le patient développe une gêne ou des effets indésirables liés à la perfusion.

Chez les patients à risque de réaction d'hypersensibilité, débiter l'administration de BAT au débit le plus faible possible (< 0,01 ml/min) et surveiller.

Tableau 2 Guide d'administration de BAT et débit de la perfusion intraveineuse

Groupe de patients	Posologie	Débit de perfusion initial (30 premières minutes)	Débit de perfusion augmenté, si toléré (toutes les 30 minutes)	Débit de perfusion maximal
Adultes (≥ 17 ans)	Un flacon	0,5 ml/min	Multiplier le débit par deux	2 ml/min
Patients pédiatriques (1 à < 17 ans)	20 à 100% de la posologie de l'adulte	0,01 ml/Kg/min Ne pas dépasser la dose de l'adulte.	0,01 ml/Kg/min	0,03 ml/Kg/min Ne pas dépasser la dose de l'adulte.
Nourrissons (< 1 an)	10% de la posologie de l'adulte, indépendamment du poids corporel	0,01 ml/Kg/min	0,01 ml/Kg/min	0,03 ml/Kg/min

Calculer la dose pédiatrique de BAT en fonction du poids corporel, selon le Tableau 3.

Tableau 3 Guide d'administration de BAT chez l'enfant selon la règle de Salisbury (1 à < 17 ans)

Poids corporel (kg)	Pourcentage de la dose de l'adulte*
10 - 14	20**
15 - 19	30
20 - 24	40
25 - 29	50
30 - 34	60
35 - 39	65
40 - 44	70
45 - 49	75

50 - 54	80
≥ 55	100

*Le guide d'administration se base sur la règle de Salisbury (1) :

Poids corporel ≤ 30 kg : $2x$ le poids (kg) = % de la dose de l'adulte à administrer

Poids corporel > 30 kg : poids (kg) + 30 = % de la dose de l'adulte à administrer

Ne pas dépasser un flacon, indépendamment du poids corporel.

** La posologie minimale chez l'enfant correspond à 20% de la dose de l'adulte.

Administration

1. Ramener à température ambiante avant utilisation.
 - Si le produit est congelé, décongeler le flacon en le mettant au réfrigérateur à 2-8°C (36-46°C) pendant 14 heures environ, jusqu'à ce que son contenu soit décongelé.
 - Le produit peut être décongelé rapidement en le laissant à température ambiante pendant une heure puis en le mettant au bain-marie à 37°C (98,6°F) jusqu'à ce qu'il soit décongelé. Ne pas décongeler le produit au four à micro-ondes. Ne pas recongeler le flacon.
2. Inspecter le flacon pour vérifier que le bouchon ou le flacon n'est pas endommagé. En présence de dommages, jeter le flacon.
 - Ne pas agiter le flacon pendant la préparation pour éviter la formation de mousse.
3. Diluer à 1:10 dans du chlorure de sodium à 0,9% pour préparations injectables, USP (solution saline) en ajoutant la solution de BAT du flacon et la quantité appropriée de solution saline dans une poche IV. Ne pas utiliser d'autres diluants. Le volume de remplissage étant variable selon le numéro de lot (de 10 à 26 millilitres par flacon), 90 à 235 millilitres de solution saline doivent être ajoutés. Prélever tout le contenu du flacon pour obtenir le volume total dans le flacon. Si seule une portion du flacon est requise (chez l'enfant), tout le contenu du flacon doit être prélevé pour s'assurer que la dose est bien calculée (voir le Tableau 3).
4. Inspecter le produit pour déceler d'éventuelles particules et décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser une solution trouble, ou qui présente des dépôts autres que des particules protéiques translucides à blanches.
5. Utiliser une ligne intraveineuse avec une pompe à perfusion à demeure. Utiliser un filtre intégré stérile, apyrogène, à faible absorption des protéines.
6. Les flacons de BAT sont à usage unique et ne contiennent pas de conservateur. Une fois le bouchon ponctionné, utiliser le contenu du flacon pour préparer la poche à perfusion et administrer le médicament dès que possible.
7. Mettre au rebut toute matière non utilisée.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, contacter votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de BAT est l'immunisation passive avec des fragments d'anticorps polyclonaux équins (essentiellement F(ab')₂ et Fab) contre la neurotoxine botulique (BoNT) A, B, C, D, E, F et G. Dans la circulation, les fragments d'anticorps polyclonaux se lient à la BoNT libre. Cela empêche la BoNT d'interagir avec les sites de fixation aux gangliosides et les récepteurs protéiques sur les terminaisons nerveuses cholinergiques. Ceci évite l'internalisation de la BoNT dans les cellules cibles. Les complexes anticorps/antigène sont éliminés de la circulation par les organes impliqués dans le traitement des complexes immunitaires.

Des données expérimentales concernant la quantité d'antitoxine circulante nécessaire pour contrer l'intoxication par la BoNT ne sont pas entièrement documentées. À l'instar d'autres pathologies, l'issue du traitement dépend largement du délai entre l'apparition des symptômes et l'administration de l'antitoxine.

Pharmacodynamique

Un essai clinique de validation de principe sur le rapport dose/réponse a été mené avec le muscle court extenseur des orteils (CEO) comme modèle pour mesurer la paralysie musculaire après l'exposition à la toxine botulique. Dans ce modèle, BAT a permis aux sujets d'éviter une baisse de la fonction musculaire après l'exposition à la neurotoxine botulique (BoNT) de types A et B. Le principal critère de l'étude était l'évaluation en pourcentage de la fonction du muscle CEO dans les deux pieds après exposition à la toxine botulique de type A (BOTOX®) dans le pied gauche et de type B (MYOBLOC®) dans le pied droit, 24 heures après l'administration intraveineuse d'antitoxine botulique heptavalente (équine) de types A à G ou d'un placebo. La fonction musculaire en pourcentage est basée sur la préservation de l'amplitude de l'onde du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) et de la surface du muscle CEO, mesurées à l'aide d'une électrode de référence. Les sujets traités avec un placebo (n = 10) présentaient une perte supérieure à 50% de la fonction du muscle CEO dans les 3 jours suivant l'exposition à la BoNT de types A et B. Dans le bras BAT de l'essai (n = 16), la fonction du muscle CEO était stable au fil du temps, indiquant que BAT était efficace en termes de préservation de la fonction musculaire pendant un délai allant jusqu'à 28 jours après l'exposition à la BoNT de types A et B.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) des sept sérotypes de l'antitoxine botulique a été déterminée chez des sujets humains en bonne santé après l'administration IV d'un (n = 20) ou deux flacons (n = 20) de BAT.

Les différents paramètres PK sont résumés dans le Tableau 4.

Les paramètres PK variaient selon le sérotype d'antitoxine mesuré. Les sérotypes D et E de l'antitoxine avaient les demi-vies les plus courtes, tandis que les sérotypes B et C de l'antitoxine avaient les demi-vies les plus longues. Les valeurs d'ASC_{0-∞} et de C_{max} ont augmenté

proportionnellement à la dose de BAT, augmentée de un à deux flacons. Par ailleurs, les valeurs de clairance moyennes se sont révélées similaires entre les deux groupes de traitement pour les sept sérotypes d'antitoxine, ce qui suggère une linéarité de la dose de BAT sur la plage de doses étudiée.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques (moyens) pour l'antitoxine de types A à G chez l'homme après l'administration intraveineuse d'un ou deux flacons de BAT

Antitoxine Sérotipe	Groupe de traitement	ASC _{0-∞} (U*h/ml)	C _{max} (U/ml)	t _{1/2} (h)	Cl (ml/h)	V _d (ml)
A	1 flacon	26,00	2,69	8,64	293	3637
	2 flacons	56,09	6,23	10,20	285	3993
B	1 flacon	29,30	1,90	34,20	196	9607
	2 flacons	62,55	4,28	57,10	181	14865
C	1 flacon	37,34	2,26	29,60	144	6066
	2 flacons	86,25	4,89	45,60	127	8486
D	1 flacon	7,62	0,81	7,51	137	1465
	2 flacons	14,83	1,60	7,77	151	1653
E	1 flacon	7,16	0,94	7,75	1250	14172
	2 flacons	15,66	1,75	7,32	1110	11596
F	1 flacon	31,40	2,37	14,10	169	3413
	2 flacons	63,19	4,29	18,20	168	4334
G	1 flacon	7,05	0,59	11,70	149	2372
	2 flacons	14,66	1,19	14,70	144	3063

ASC = aire sous la courbe de concentration; Cl = clairance; C_{max} = concentration sérique maximale; BAT = antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine); t_{1/2} = demi-vie; T_{max} = temps jusqu'à concentration sérique maximale; U = unité; V_d = volume de distribution.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au congélateur à une température inférieure à -15°C jusqu'à utilisation.

Ne pas recongeler.

Une fois le bouchon ponctionné, utiliser le contenu du flacon pour préparer la poche à perfusion et administrer le médicament dès que possible. Les flacons de BAT sont à usage unique et ne contiennent pas de conservateur. Mettre au rebut toute matière non utilisée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit ramené à température ambiante ou à température du corps juste avant utilisation. Le produit doit être transparent ou légèrement opalescent. Ne pas utiliser un produit trouble ou qui présente des dépôts.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique et conditionnement : BAT se présente dans des flacons en verre de 50 ml scellées avec un bouchon en caoutchouc butylé et une capsule en aluminium munie d'une bague amovible en plastique, avec un volume de remplissage de 10 à 26 millilitres par flacon. Chaque flacon contient au moins 4 500 U d'antitoxine de sérotype A, 3 300 U d'antitoxine de sérotype B, 3 000 U d'antitoxine de sérotype C, 600 U d'antitoxine de sérotype D, 5 100 U d'antitoxine de sérotype E, > 3 000 U d'antitoxine de sérotype F et 600 U d'antitoxine de sérotype G.

BAT ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Composition : BAT est une solution stérile pour injection intraveineuse. Il se compose de fragments d'anticorps purifiés produits à partir d'immunoglobulines (IgG) équine modifiées par digestion de la pepsine. Les ingrédients non médicinaux incluent le maltose à 10% et le polysorbate 80 à 0,03%. La solution en vrac contient environ 3 à 7 g% (30 à 70 mg/ml) de protéine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Antitoxine botulique heptavalente de types A, B, C, D, E, F ou G (Équine)
Nom chimique :	Antitoxine botulique heptavalente de types A, B, C, D, E, F ou G (Équine)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	F(ab') ₂ d'environ 100 kDa et Fab d'environ 50 kDa.
Formule développée :	Fragments d'anticorps polyclonal F(ab') ₂ et Fab de l'immunoglobuline gamma (IgG)
Propriétés physicochimiques :	Chaque substance pharmaceutique de sérotype d'antitoxine dans BAT est un liquide transparent à opalescent, incolore à jaune pâle en tampon aqueux (pH de 5.0 à 6.5) qui contient des fragments d'anticorps d'origine équine qui ciblent l'un des sept sérotypes. Les fragments sont issus de la digestion des monomères d'IgG équine intacts avec la pepsine enzymatique, donnant lieu aux fragments F(ab') ₂ , Fab et F(ab') ₂

Caractéristiques du produit

BAT^{MD} [Antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)] est un liquide stérile transparent à opalescent, incolore à jaune pâle qui contient des anticorps d'immunoglobuline gamma (IgG) d'origine équine, modifiée et purifiée par voie enzymatique dirigés contre les sept types connus de toxine botulique (A-G).

Clairance virale

Les deux étapes de fabrication ont été mises en place spécifiquement pour réduire le risque de transmission de maladies virales. Le traitement par solvant/détergent est efficace pour inactiver les virus à enveloppe lipidique connus tels que l'encéphalite équine, l'artérite équine, le virus du Nil occidental, l'anémie infectieuse équine, le virus de l'herpès équin, la rage et la grippe équine. Le procédé de fabrication de BAT comprend également une étape de filtration virale importante qui élimine les virus en fonction de leur taille. L'étape de la filtration virale est donc efficace contre tous les virus à enveloppe lipidique précités ainsi que les virus non enveloppés plus petits tels que le rhinovirus équin, les adénovirus équins et les virus adéno-associés, et le parvovirus équin (voir Tableau 5).

Tableau 5 Capacité de clairance virale du procédé de fabrication de BAT

Génome	Enveloppé					Non enveloppé		
	ARN	ARN	ARN	ADN	ARN	ADN	ADN	ARN
Virus	XMuLV	WNV	BVDV	PRV	PI3	Ad2	PPV	EMC
Famille	Rétrovirus	Flavivirus	Flavivirus	Herpès	Paramyxovirus	Adénovirus	Parvovirus	Picornavirus
Taille (nm)	80-110	40-70	50-70	150-200	100-200	70-90	18-24	25-30
Filtration virale (log ₁₀)	≥ 2,7	≥ 2,1	≥ 4,5	n.t.	n.t.	≥ 4,7	4,5	≥ 4,5
S/D (log ₁₀)	≥ 4,3	≥ 5,1	n.t.	≥ 5,1	≥ 5,5	n.t.	n.t.	n.t.
Réduction totale (log ₁₀)	≥ 7,0	≥ 7,2	≥ 4,5	≥ 5,1	≥ 5,5	≥ 4,7	4,5	≥ 4,5

XMuLV : virus apparenté au virus xénotropique de la leucémie murine; modèle spécifique pour l'anémie infectieuse équine, et un modèle pour les virus à ARN enveloppés de taille similaire, tels que le virus de la stomatite vésiculaire (famille Rhabdo).

WNV : virus du Nil occidental; virus pertinent, et modèle spécifique pour les virus à ARN enveloppés, notamment les arbovirus, qui contiennent les Flaviviridae et les Togaviridae et incluent les virus de l'encéphalite équine (famille Toga) et l'artérite virale équine (famille Arteri, ex virus Toga).

BVDV : diarrhée virale bovine; virus pertinent, et modèle spécifique pour les virus à ARN enveloppés, notamment les arbovirus, qui contiennent les Flaviviridae et les Togaviridae et incluent les virus de l'encéphalite équine (famille Toga) et l'artérite virale équine (famille Arteri, ex virus Toga).

PRV : virus de la maladie d'Aujeszky; modèle spécifique pour les virus de l'herpès équins et modèle non spécifique pour les virus enveloppés.

PI3 : virus Parainfluenza III; modèle pour les virus à ARN enveloppés, et virus de la même famille, orthomyxo, qui inclut le virus influenza équin.

Ad2 : adénovirus; modèle spécifique pour l'adénovirus équin.

PPV : parvovirus porcin

EMC : virus de l'encéphalomyocardite; modèle spécifique pour le parvovirus équin et le virus apparenté à l'adénovirus, modèle non spécifique pour les virus à petite enveloppe et non enveloppés.

S/D : solvant et détergent

n.t. – non testé

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de BAT se base sur des études d'efficacité qui démontrent un bénéfice de survie chez des modèles animaux de botulisme (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). La sécurité d'emploi a été testée dans deux essais cliniques menés chez des sujets humains en bonne santé, BT-001 et BT-002 Stade B. Ces études examinaient également la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de BAT. Une quantité limitée d'informations de sécurité a également été collectée auprès de patients présentant une suspicion de botulisme qui ont été traités avec BAT dans le cadre de l'étude clinique d'accès étendu menée par le CDC.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 6 Résumé des données démographiques pour les essais cliniques sur BAT

No de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
---------------	-------------------------	---	-----------------------------	---------------------	------

BT-001	Étude de phase 1 sur la sécurité d'emploi et la PK, unicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupe parallèle, menée sur des sujets normaux en bonne santé.	Dose IV unique (1 flacon) ou doses IV doubles (2 flacons) de BAT (administration unique)	N = 40 20 = (1 flacon) 20 = (2 flacons)	(19-52 ans)	M = 20 F = 20
BT-002 Stade B	Étude de phase 1a/2b sur la sécurité d'emploi et la PD, unicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupe parallèle, menée après l'administration de BAT ou d'un placebo à des sujets normaux en bonne santé ayant reçu la BoNT de sérotype A ou B dans le muscle CEO.	Dose IV unique (un flacon) de BAT ou de placebo	N = 26 10 = placebo 16 = BAT (1 flacon)	(19-48 ans)	M = 13 F = 13
Programme d'accès étendu du CDC	Étude clinique observationnelle d'accès étendu menée en ouvert sur le traitement de sujets présentant une suspicion ou une confirmation de botulisme.	Dose IV unique = (1 flacon = 143 patients) Doses IV doubles = (2 flacons = 5 patients)	N = 148	46 ans (10 jours-88 ans)	M = 105 F = 43
<p>BAT = antitoxine botulique heptavalente; BoNT = neurotoxine botulique; BAT AB = antitoxine bivalente (équine) de types A et B (Aventis Pasteur); CEO = muscle court extenseur des orteils; IV = intraveineuse; PD = pharmacodynamique; PK = pharmacocinétique; CDC = Centers for Disease Control and Prevention</p>					

Dans un essai unicentrique randomisé en double aveugle, la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de BAT ont été évaluées chez 40 sujets en bonne santé recevant un (n = 20) ou deux

(n = 20) flacons de BAT par perfusion IV. Les taux sériques de BAT ont été mesurés chez les sujets à l'aide d'un test de neutralisation sur souris (*mouse neutralization assay*, MNA). Un court résumé des résultats est disponible dans la Partie I **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**.

Dans un essai unicentrique randomisé en double aveugle, la pharmacodynamie et la sécurité d'emploi de BAT ont été évaluées chez 26 sujets en bonne santé recevant un flacon de BAT (n = 16) ou un placebo (n = 10) par perfusion IV. Les effets de BAT en termes de prévention de la paralysie du muscle CEO du pied après l'administration de la neurotoxine botulique de sérotype A ou B ont été déterminés. Un court résumé des résultats est disponible dans la Partie I **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique**.

Pour appuyer l'efficacité démontrée chez les modèles animaux, une analyse préliminaire des données de l'étude clinique observationnelle d'accès étendu menée en ouvert par le CDC sur le traitement par BAT de sujets présentant une suspicion ou une confirmation de botulisme a été réalisée. L'objectif du programme d'accès étendu du CDC était de permettre l'utilisation du produit expérimental BAT pour traiter des personnes atteintes de botulisme aux États-Unis, suite à des épidémies naturelles ou des cas d'incidents isolés et non intentionnels. Sur les 148 sujets traités avec BAT pendant la période analysée, 109 sujets présentaient à la sortie un diagnostic suspecté ou confirmé de botulisme et ont été inclus dans la population d'analyse. Le délai médian entre l'apparition des symptômes de botulisme et le traitement par BAT était de 3,6 jours (plage : 0,25-38 jours). La raison d'être de cette analyse était que le traitement précoce par BAT permettrait de prévenir la progression des symptômes et de réduire la durée de la maladie; toutefois, un traitement plus tardif serait moins efficace car BAT n'a pas d'effet sur la BoNT une fois qu'elle a agi sur les terminaisons nerveuses cholinergiques.

Résultats de l'étude

Tableau 7 Résumé de la durée d'hospitalisation, du séjour en USI et de la ventilation mécanique chez les patients du CDC traités par BAT

	Délai entre l'apparition des symptômes et le traitement	Nombre de patients (N)	Durée moyenne en jours (ET)
Hospitalisation	≤ 2 jours	14	12,4 (9,28)
	> 2 jours	72	26,1 (26,37)
Séjour en USI	≤ 2 jours	13	9,2 (7,40)
	> 2 jours	70	15,8 (18,76)
Ventilation mécanique	≤ 2 jours	9	11,6 (7,83)
	> 2 jours	41	23,4 (21,11)

Pour déterminer si BAT était efficace dans le traitement des patients atteints de botulisme, la durée d'hospitalisation a été choisie comme critère d'évaluation primaire. Une analyse statistique *post-hoc* des informations des patients du CDC pour déterminer si le traitement précoce

(≤ 2 jours) plutôt que tardif (> 2 jours) des patients après l'apparition des symptômes avait une influence sur la durée de l'hospitalisation. Globalement, la durée moyenne de l'hospitalisation des patients atteints de botulisme était de 23,2 jours. Lorsque les patients étaient traités par BAT dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes, la durée de l'hospitalisation était de $12,4 \pm 9,28$ jours, mais lorsque les patients étaient traités plus de 2 jours l'apparition des symptômes, la durée de l'hospitalisation était de $26,1 \pm 26,37$ jours (Tableau 7). Ces données suggèrent que le traitement précoce (≤ 2 jours après l'apparition des symptômes) par BAT était associé à une réduction de la durée d'hospitalisation, de la durée en unité de soins intensifs (USI) et de la durée sous ventilation mécanique, par rapport à un traitement plus tardif (Tableau 7), et elles sont cohérentes avec le mécanisme d'action (voir **Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

L'évaluation des nouvelles options thérapeutiques pour le botulisme par le biais d'essais contrôlés chez l'humain est contraire à l'éthique et impossible. Par conséquent, l'efficacité de BAT pour le traitement du botulisme se base sur des études d'efficacité bien contrôlées réalisées sur des modèles animaux : des cobayes (étude n°1) et des macaques Rhesus (étude n°2).

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 8 Résumé des données démographiques dans les études d'efficacité thérapeutique de BAT réalisées sur des modèles animaux

No de l'étude	Organisation de l'essai	Espèce	Posologie, voie d'administration et durée	Numéro	Sérotype	Plage de poids de l'animal	Dose d'antitoxine BAT
Étude n°1	Étude pivot randomisée, en aveugle, contrôlée par placebo, conforme aux BPL	Cobaye (Hartley)	Une dose IV unique de BAT ou de placebo après exposition à une toxine ($1,5 \times \text{GPIMLD}_{50}$) et observation du quatrième signe clinique modéré/sévère consécutif	N = 476 34 = placebo (17 par sexe, par sérotype) 34 = BAT (17 par sexe, par sérotype)	A à G	400-500 g	1x la dose humaine échelonnée

Étude n°2	Étude pivot randomisée, en aveugle, contrôlée par placebo, conforme aux BPL	Macaque Rhesus	Une dose IV unique de BAT ou de placebo après exposition à une toxine (1,7xNHPLD ₅₀) et observation de signe clinique modéré/sévère consécutif	N = 60 30 = placebo (15/sexe) 30 = BAT (14 hommes et 16 femmes)	A	3,28–7,0 kg	1x la dose humaine échelonnée
BAT = antitoxine botulique heptavalente; IV = intraveineuse; GPIMLD ₅₀ = dose létale 50% intramusculaire chez le cobaye; NHPLD ₅₀ = dose létale 50% chez le primate non humain							

Dans la première étude pivot (étude n°1), des cobayes ont été intoxiqués avec l'une des sept types de neurotoxine botulique (BoNT; A à G) à une dose équivalente à 1,5x la dose létale 50% intramusculaire chez le cobaye (GPIMLD₅₀), qui devrait provoquer la mort de la plupart des animaux non traités. La toxine a été administrée par injection intramusculaire dans la patte arrière droite. À l'apparition de quatre signes cliniques modérés ou sévères consécutifs (faiblesse de la patte arrière, hypersalivation, larmoiement, faiblesse des membres et changements notables du rythme respiratoire ou de la respiration), des groupes de trente-quatre animaux par sérotype ont été traités avec un placebo ou une dose équivalent à 1x la dose humaine échelonnée de BAT (poids/poids basé sur un poids corporel humain moyen de 70 kilogrammes), par voie intraveineuse, et ont été observés pendant vingt-et-un jours. L'objectif de l'étude était de déceler toute amélioration statistiquement significative de la survie chez les animaux traités par BAT, par rapport aux contrôles sous placebo.

Dans la seconde étude pivot (étude n°2), des macaques Rhesus ont été intoxiqués par voie intraveineuse avec une dose de BoNT de sérotype A équivalente à 1,7x la dose létale 50% chez le primate non humain (NHPLD_{50/kg}) et ont reçu une dose équivalent à 1x la dose humaine échelonnée de BAT (n = 30) ou un placebo (n = 30) par voie intraveineuse jusqu'à l'apparition de signes cliniques (ptôse, faiblesse musculaire ou détresse respiratoire). Après le traitement, les animaux ont reçu des soins complémentaires (nutritionnels) et ont été observés pendant vingt-et-un jours. L'objectif de cette étude était de confirmer l'effet thérapeutique d'une dose intraveineuse unique de BAT administrée à l'apparition de signes cliniques et en association avec des soins complémentaires (nutritionnels) minimaux, sur la prévention de la mortalité chez les animaux traités par BAT, par rapport aux contrôles sous placebo.

Résultats de l'étude

Modèle de cobaye, efficacité primaire (survie)

Tableau 9 Résumé des données de survie des cobayes

Sérotype de la neurotoxine	Groupe de traitement	Taux de survie (%)	Test exact bilatéral de Fisher (valeur de p)
A	1x BAT	34/34 (100%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	0/34 (0%)	

Sérotype de la neurotoxine	Groupe de traitement	Taux de survie (%)	Test exact bilatéral de Fisher (valeur de p)
B	1x BAT	34/34 (100%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	1/34 (3%)	
C	1x BAT	33/34 (97%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	4/34 (12%)	
D	1x BAT	33/34 (97%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	5/34 (15%)	
E	1x BAT	34/34 (100%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	0/34 (0%)	
F	1x BAT	34/34 (100%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	4/34 (12%)	
G	1x BAT	34/34 (100%)	p < 0,0001
	Contrôle sous placebo	17/34 (50%)	

BAT = antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)

Le traitement avec une dose unique de (1x la dose humaine échelonnée) BAT administrée à des animaux symptomatiques a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport aux animaux de contrôle sous placebo, indépendamment du sérotype intoxicant.

Primate non humain (macaque Rhesus), efficacité primaire (survie)

Tableau 10 Résultats de survie de l'étude n°2 et importance statistique

Traitement	Survie (%)	Test exact de Fisher (valeur de p)
1x BAT	14/30 (47%)	p < 0,0001
Contrôle sous placebo	0/30 (0%)	

LBERI = Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute; BAT = antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine).

Le traitement par BAT a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport au traitement de contrôle par placebo (Tableau 10). Aucun des macaques Rhesus exposés à la neurotoxine botulique de sérotype A et traités avec un placebo n'avait survécu à la fin de l'étude tandis que 14 primates non humains sur 30 (46,7%) traités avec BAT étaient vivants à la fin de l'étude. Cette différence des taux de survie entre les deux groupes était statistiquement significative (p < 0,0001) à l'aide du test exact de Fisher (Tableau 10).

TOXICOLOGIE

Aucune étude de toxicité n'a été menée sur BAT.

Les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques réalisées sur des cobayes et des macaques Rhesus à l'appui de l'efficacité n'ont pas révélé de problèmes de toxicité, à une dose équivalant à 5 fois la dose humaine échelonnée.

RÉFÉRENCES

1. Lack JA, Stuart-Taylor ME. *Calculation of drug dosage and body surface area of children.* Br J Anaesth. 1997; 78:601-605.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

BAT^{MD}

Antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BAT** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BAT**.

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE POUR USAGE EXCEPTIONNEL EN CAS D'EXPOSITION DOCUMENTÉE OU SUSPECTÉE AUX SÉROTYPES A, B, C, D, E, F ou G DE LA NEUROTOXINE BOTULIQUE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN »

Pourquoi BAT est-il utilisé?

- BAT est une antitoxine botulique fabriquée à partir de plasma de cheval qui peut rendre la maladie du botulisme moins sévère.
- Le botulisme est une maladie qui paralyse les muscles provoquée par une toxine produite par une bactérie appelée *Clostridium botulinum* qui peut provoquer les affections suivantes : vision double, vision trouble, paupières tombantes, troubles de l'élocution, difficultés à avaler, bouche sèche, faiblesse musculaire qui s'étend sur tout le corps et difficultés à respirer. BAT peut provoquer une paralysie et la mort.
- Le traitement par BAT ne fera pas disparaître la paralysie mais il pourra diminuer la durée et l'ampleur de celle-ci.

Comment BAT agit-il?

BAT contient des fragments d'anticorps qui peuvent neutraliser les toxines du botulisme. Lorsqu'une personne a été exposée à la toxine, les problèmes peuvent survenir dans les 3 heures ou au bout de quelques jours. Le rétablissement peut prendre des semaines ou des mois. Pendant ce temps, nombreux sont ceux qui ont besoin de soins spéciaux à l'hôpital. L'efficacité de BAT a été étudiée chez les animaux souffrant de botulisme.

Quels sont les ingrédients de BAT?

Ingrédients médicinaux :

Chaque flacon de BAT contient des antitoxines de sérotype A à G.

Ingrédients non médicinaux :

Maltose

Polysorbate 80

BAT est offert sous les formes qui suivent :

BAT est une solution stérile pour injection intraveineuse qui se présente dans un flacon en verre à usage unique de 50 ml. Chaque flacon contient un dosage minimum > 4 500 U d'antitoxine de sérotype A, > 3 300 U d'antitoxine de sérotype B, > 3 000 U d'antitoxine de sérotype C, > 600 U d'antitoxine de sérotype D, > 5 100 U d'antitoxine de sérotype E, > 3 000 U d'antitoxine de sérotype F et > 600 U d'antitoxine de sérotype G.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BAT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des réactions allergiques aux chevaux ou aux produits sanguins issus de chevaux, de l'asthme ou un rhume des foins.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître

BAT est fabriqué à partir de plasma de cheval et peut donc contenir des agents infectieux tels que des virus pouvant provoquer des maladies. Le risque a été réduit en dépistant certains virus chez les chevaux et en inactivant ou éliminant les virus pendant le procédé de fabrication.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.

Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BAT :

- Les médicaments susceptibles d'interagir avec BAT n'ont pas été établis.
- BAT contient du maltose qui peut interférer avec certains types de systèmes de surveillance de la glycémie (tests visant à contrôler le taux de sucre dans l'organisme).

Comment prendre BAT :

BAT sera administré par un professionnel de la santé par une injection dans une veine.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose de BAT. L'administration du traitement peut prendre plusieurs heures.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de BAT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BAT?

Les effets secondaires de BAT les plus courants sont les maux de tête, la fièvre, les éruptions cutanées, l'urticaire, les frissons, les nausées et les gonflements. Certaines personnes peuvent avoir une sensation de froid, des difficultés à respirer et présenter une hausse rapide de la température corporelle dans les 20 à 60 minutes après avoir reçu BAT.

Si vous avez du mal à respirer, si vous développez un gonflement de votre langue ou de vos lèvres ou si votre rythme cardiaque s'accélère, signalez-le à votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences hospitalières immédiatement; cela peut évoquer une réaction allergique grave.

Si vous avez mal aux articulations et au dos, de la fièvre et une éruption cutanée dans les 1 à 3 semaines suivant la prise de BAT, signalez-le à votre professionnel de la santé. Il peut s'agir de signes d'une « maladie sérique » et ils peuvent persister quelques semaines.

En prenant BAT, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Instabilité hémodynamique		√	√
Maladie sérique		√	√
Anaphylaxie		√	√
Réaction allergique (difficultés à respirer, gonflement de la langue ou des lèvres, accélération du rythme cardiaque)		√	√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffect](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffect](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver au congélateur à une température inférieure à -15°C jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BAT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#), ou téléphonant 1-800-768-2304.

Le présent dépliant a été rédigé par Emergent BioSolutions Canada Inc.

Dernière révision: 17 novembre 2020

BAT^{MD} est une marque déposée de Emergent BioSolutions Inc. ou ses filiales