

## **Monographie de produit**

### **Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**BAT<sup>MD</sup>**

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

Solution stérile injectable

4500 U d'antitoxine de sérotype A, 3300 U d'antitoxine de sérotype B, 3000 U d'antitoxine de sérotype C, 600 U d'antitoxine de sérotype D, 5100 U d'antitoxine de sérotype E, 3000 U d'antitoxine de sérotype F et 600 U d'antitoxine de sérotype G par flacon.

Sérum immunisant et immunoglobulines

Code ATC : J06AA04

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

Emergent BioSolutions Canada Inc.  
155 Innovation Dr., Winnipeg Manitoba R3T 5Y3

Date d'approbation :  
[2025-10-31]

Numéro de contrôle : 294455

BAT<sup>MD</sup> et l'ensemble des marques, produits, services, noms de fonctions, logos et slogans d'Emergent BioSolutions Inc. sont des marques ou marques déposées d'Emergent BioSolutions Inc. ou de ses filiales aux États-Unis ou dans d'autres pays. Tous droits réservés.

## **Modifications importantes apportées récemment à la monographie**

Sans objet

[MM/AAAA]

### **Table des matières**

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Indications .....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 Contre-indications .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
<b>5 Surdose .....</b>	<b>7</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>7</b>
<b>7 Mises en garde et précautions.....</b>	<b>8</b>
<b>Généralités .....</b>	<b>8</b>
<b>Surveillance et examens de laboratoire .....</b>	<b>8</b>
<b>Sensibilité et résistance.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	9
<b>8 Effets indésirables.....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	12
<b>9 Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>12</b>
9.4 Interactions médicament-médicament.....	12
9.5 Interactions médicament-aliment .....	12

9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	12
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	12
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique.....</b>	<b>12</b>
10.1	Mode d'action .....	12
10.2	Pharmacodynamie .....	13
10.3	Pharmacocinétique .....	13
10.4	Immunogénicité.....	14
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>14</b>
<b>12</b>	<b>Instructions particulières de manipulation du produit .....</b>	<b>14</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>15</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>17</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	19
<b>15</b>	<b>Microbiologie.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>21</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>		<b>22</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels 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 »

### 1 Indications

EUND

BAT<sup>MD</sup> [antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)] est indiqué pour le traitement du botulisme symptomatique après une exposition documentée ou suspectée à la neurotoxine botulique de sérotypes 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.

#### 1.1 Pédiatrie

**Pédiatrie (<17 ans)** : 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 **07 Mise en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants et adolescents**).

#### 1.2 Gériatrie

**Gériatrie (>65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 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.

### 3 Encadré sur les 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) (Voir 7 Mises en garde et précautions)
- 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 7 Mises en garde et précautions)

## 4 Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

BAT est réservé à une administration par voie intraveineuse.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

BAT est une solution stérile de fragments d'immunoglobuline F(ab')<sub>2</sub> et liés à F(ab')<sub>2</sub> 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 sérotypes A, B, C, D, E, F et G (voir **6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement, Tableau 3**).

Chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, administrer une dose de BAT par voie intraveineuse selon le Tableau 1. Pour plus d'informations sur l'administration chez l'enfant en fonction du poids corporel, voir le Tableau 2.

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 1.

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, débuter l'administration de BAT au débit le plus faible possible (< 0,01 ml/min) et surveiller.**

**Tableau 1 Guide d'administration de BAT et débit de la perfusion intraveineuse**

Groupe de patients	Dose	Débit de perfusion initial (30 premières minutes)	Débit de perfusion augmenté, si toléré (toutes les 30 minutes)	Débit de perfusion maximal
Adultes ( $\geq 17$ 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 le débit de l'adulte.	0,01 ml/kg/min	0,03 ml/kg/min Ne pas dépasser le débit 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 2.

**Tableau 2 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 :

Poids corporel ≤30 kg : 2x 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.

#### 4.4 Administration

1. Amener le flacon à température ambiante avant utilisation.
  - Si le produit est congelé, décongeler le flacon en le mettant au réfrigérateur à 2-8 °C (36-46 °F) 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 2).
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.

## 5 Surdose

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 3 Formes posologiques, teneurs et composition**

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	<p>Solution stérile injectable</p> <p>Chaque flacon à usage unique contient un dosage minimum de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4500 U d'antitoxine de sérotype A,</li> <li>• 3300 U d'antitoxine de sérotype B,</li> <li>• 3000 U d'antitoxine de sérotype C,</li> <li>• 600 U d'antitoxine de sérotype D,</li> <li>• 5100 U d'antitoxine de sérotype E,</li> <li>• 3000 U d'antitoxine de sérotype F et</li> <li>• 600 U d'antitoxine de sérotype G.</li> </ul>	maltose polysorbate 80

**Forme posologique et conditionnement :** BAT se présente dans des flacons en verre de 50 ml scellés avec un bouchon en caoutchouc et un capuchon en plastique, avec un volume de remplissage de 10 à 26 millilitres par flacon. Chaque flacon, quelle que soit sa taille ou son volume de remplissage, contient au moins >4500 U d'antitoxine de sérotype A, >3300 U d'antitoxine de sérotype B, >3000 U d'antitoxine de sérotype C, >600 U d'antitoxine de sérotype D, >5100 U d'antitoxine de sérotype E, >3000 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) équines 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.

## **7 Mises en garde et précautions**

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

### **Généralités**

#### **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.

#### **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.

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 à l'adresse medicalinformation@ebsi.com.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### **Hypersensibilité**

Surveiller les signes vitaux en vue de déceler d'éventuels signes et symptômes de réaction allergique aiguë 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'épinéphrine doivent être à disposition pour le traitement immédiat des réactions d'hypersensibilité aiguës.

#### **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.

### **Sensibilité et résistance**

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'épinéphrine, 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, angioédème, 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'épinephrine doivent être à disposition pour le traitement immédiat des réactions d'hypersensibilité aiguës.

Chez les patients à risque de réaction d'hypersensibilité, débuter 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.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Grossesse**

Il n'existe pas de données chez les humains ou l'animal qui établissent la présence ou l'absence de risque associé à BAT pendant la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Il n'existe pas de données concernant le passage de l'antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine) dans le lait maternel humain. Des précautions doivent être prises car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

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 8 Effets indésirables).

### **7.1.4 Personnes âgées**

La sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et l'efficacité de BAT n'ont pas été établies chez les sujets gériatriques (voir 8 Effets indésirables).

## **8 Effets indésirables**

EUND

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez ≥ 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 graves suivants sont abordés plus en détails dans d'autres rubriques de la notice :

- Réactions d'hypersensibilité (voir 7 Mises en garde et précautions)
- Réactions allergiques tardives/maladie sérique (voir 7 Mises en garde et précautions)
- Réactions à la perfusion (voir 7 Mises en garde et précautions)

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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.

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 %). 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 prédefinies comme légères si le sujet en avait conscience mais pouvait les supporter. Les réactions modérées étaient prédefinies 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 les 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 les CDC. Toutefois, aucune pharmacovigilance n'a été réalisée sur place et les CDC se sont basés 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 (tableau 4).

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 légère maladie sérieuse (< 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 les CDC. Un sujet gériatrique a développé un rash comme effet indésirable de la perfusion de BAT.

**Tableau 4 Résumé des effets indésirables (EI) médicamenteux rapportés chez les sujets ayant reçu BAT pendant l'étude clinique d'accès étendu menée par les 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	Vomissement	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
	Sensation de nervosité	1	1	0,4
Affections du système immunitaire	Maladie sérieuse	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 de la peau 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.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables rapportés chez moins de 4 % des sujets en bonne santé lors des études cliniques étaient la fièvre et une gêne au niveau de la gorge.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

## **9 Interactions médicamenteuses**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-examens 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 élevées 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.

## **10 Pharmacologie clinique**

### **10.1 Mode d'action**

Le mode 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

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<sup>®</sup>) dans le pied gauche et de type B (MYOBLOC<sup>®</sup>) 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=0) 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.

## 10.3 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 5.

Les paramètres PK variaient selon le sérototype 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' $AUC_{0-\infty}$  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 5 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**

Sérotype d'antitoxine	Groupe de traitement	$AUC_{0-\infty}$ (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

Sérotype d'antitoxine	Groupe de traitement	$ASC_{0-\infty}$ (U*h/ml)	$C_{max}$ (U/ml)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (ml/h)	$V_d$ (ml)
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.

#### 10.4 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 de chaque 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, la 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 anti-BAT et de l'incidence d'anticorps contre d'autres produits peut être trompeuse.

### 11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver au congélateur à une température égale ou 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.

### 12 Instructions particulières de manipulation du produit

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.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse :

Antitoxine botulique de sérotype A, B, C, D, E, F ou G (Équine)

Nom chimique :

Antitoxine botulique de sérotype A, B, C, D, E, F ou G (Équine)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

F(ab')<sub>2</sub> d'environ 100 kDa et Fab d'environ 50 kDa.

Formule développée :

Fragments d'anticorps polyclonal F(ab')<sub>2</sub> 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')<sub>2</sub>, Fab et liés à F(ab')<sub>2</sub>

#### Caractéristiques du produit :

BAT [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).

BAT [Antitoxine botulique heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) – (Équine)] est une solution stérile de fragments d'anticorps F(ab')<sub>2</sub> et liés à F(ab')<sub>2</sub> préparés à partir de plasma issus de chevaux immunisés avec un sérotype spécifique de toxoïde et de toxine botulique. Pour obtenir le produit heptavalent final, les sept sérotypes d'antitoxine sont mélangés. BAT est fourni 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')<sub>2</sub> et liés à F(ab')<sub>2</sub>, 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 6).

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 (MIPLD<sub>50</sub>) de neurotoxine botulique pour les sérotypes A, B, C, D, F et G, et 1 000 MIPLD<sub>50</sub> 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 7 g% [30 à 70 milligrammes/millilitre (mg/ml)] de protéine.

#### *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-associerés, et le parvovirus équin (voir Tableau 6).

**Tableau 6 Capacité de clairance virale du procédé de fabrication de BAT**

	Enveloppé				Non enveloppé			
Filtre viral de première génération								
Génome	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	70-100	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
Filtre viral de deuxième génération								
Filtration virale ( $\log_{10}$ )	≥4,3 <sup>a</sup>	≥4,3 <sup>a</sup>	n.t.	≥4,3 <sup>a</sup>	≥4,3 <sup>a</sup>	≥4,2	≥4,3 <sup>b</sup>	≥5,0
S/D ( $\log_{10}$ )	≥4,3	≥5,1	n.t.	≥5,1	≥5,5	n.t.	n.t.	n.t.
Réduction totale ( $\log_{10}$ )	≥8,6	≥9,4	n.t.	≥9,4	≥9,8	≥4,2	≥4,3 <sup>b</sup>	≥5,0

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 arboviruses, qui contiennent les Flavividae 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 arboviruses, qui contiennent les Flavividae 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

<sup>a</sup> Le facteur de réduction logarithmique le plus faible du parvovirus ( $\geq 4,3$ ) est appliqué sur la base du mécanisme d'élimination par exclusion en fonction de la taille

<sup>b</sup> Le facteur de réduction log10 du PPV a été validé en utilisant le pire scénario possible ou des conditions variables pour le volume appliqué, les concentrations protéiques et la filtration.

## 14 Études cliniques

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

La sécurité d'emploi a été testée dans deux essais cliniques menés chez des sujets humains normaux en bonne santé, BT-001 et BT-002 Stade B. Ces études examinaient également la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de BAT (voir 10 Pharmacologie clinique). 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 les CDC.

### 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 deux modèles animaux : cobayes (étude n° 1) et macaques rhésus (étude n° 2).

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

**Tableau 7 Résumé des données démographiques dans les études d'efficacité thérapeutique de BAT réalisées sur des modèles animaux**

N° 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 (1,5xGPIMLD <sub>50</sub> ) 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 rhésus	Une dose IV unique de BAT ou de placebo après exposition à une toxine (1,7xNHPLD <sub>50</sub> ) et observation de l'apparition d'un signe clinique modéré/sévère	N=60 30=placebo (15/sexe) 30=BAT (14 mâles et 16 femelles)	A	3,28 – 7,0 kg	1x la dose humaine échelonnée

BAT = antitoxine botulique heptavalente; IV = intraveineuse; GPIMLD<sub>50</sub> = dose létale 50 % intramusculaire chez le cobaye; NHPLD50 = dose létale 50 % chez le primate non humain

Dans la première étude pivot (étude n° 1), des cobayes ont été intoxiqués avec l'un 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 (GPIMLD<sub>50</sub>), 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 rhésus 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<sub>50/kg</sub>) 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 (ptose, 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 8 Résumé des données de survie des cobayes**

Sérotype de 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%)	
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 intoxiquant.

## **Primate non humain (macaque rhésus), efficacité primaire (survie)**

**Tableau 9 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%)	
Contrôle sous placebo	0/30 (0%)	p < 0,0001

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 9). Aucun des macaques rhésus 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 9).

### **14.1 Études cliniques par indication**

#### **14.1.1 Traitement du botulisme symptomatique après une exposition documentée ou suspectée aux sérotypes A, B, C, D, E, F ou G de la neurotoxine botulique chez les patients adultes et pédiatriques**

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 de 19 à 52 ans 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 1 : 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 1 : Pharmacologie clinique, Pharmacodynamie.

**Tableau 10 Résumé des données démographiques dans les étude cliniques de BAT**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude ( $n = \text{nombre}$ )	Tranche d'âge	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

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge	Sexe
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 IV 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 des 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

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 = pharmacodynamie; PK = pharmacocinétique; CDC = Centers for Disease Control and Prevention

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 les 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 des 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 clinique observationnelle d'accès étendu menée en ouvert par les CDC

**Tableau 11 Résumé de la durée d'hospitalisation, du séjour en USI et de la ventilation mécanique chez les patients des 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	$\leq 2$ jours	13	9,2 (7,40)
	$> 2$ jours	70	15,8 (18,76)
Ventilation mécanique	$\leq 2$ 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 des CDC pour déterminer si le traitement précoce ( $\leq 2$  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 après l'apparition des symptômes, la durée de l'hospitalisation était de  $26,1 \pm 26,37$  jours (Tableau 11). Ces données suggèrent que le traitement précoce ( $\leq 2$  jours après l'apparition des symptômes) par BAT était associé à une réduction de la durée d'hospitalisation, de la durée du séjour en unité de soins intensifs (USI) et de la durée sous ventilation mécanique, par rapport à un traitement plus tardif (Tableau 11) et elles sont cohérentes avec le mécanisme d'action (voir Partie 1 : Pharmacologie clinique, Mode d'action).

## 15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

## 16 Toxicologie non clinique

Aucune étude de toxicité n'a été menée pour évaluer le potentiel de toxicité de BAT.

Les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques réalisées sur des cobayes et des macaques rhésus 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.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

#### BAT<sup>MD</sup>

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

« 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 »

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra BAT. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de BAT, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Encadré sur les 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 sérieuse)
- 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 Transmission d'agents infectieux)

#### À quoi sert BAT :

- 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 fonctionne BAT :

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.

## **Les ingrédients de BAT sont :**

Ingrédients médicinaux : antitoxines de sérotypes A à G

Ingrédients non médicinaux : maltose, polysorbate 80

## **BAT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

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 >4500 U d'antitoxine de sérotype A, >3300 U d'antitoxine de sérotype B, >3000 U d'antitoxine de sérotype C, >600 U d'antitoxine de sérotype D, >5100 U d'antitoxine de sérotype E, >3000 U d'antitoxine de sérotype F et >600 U d'antitoxine de sérotype G, comme indiqué à la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BAT, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 :**

- 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

## **Les produits suivants pourraient interagir 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 utiliser 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.

## **Effets secondaires possibles de l'utilisation de 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 l'administration de BAT, signalez-le à votre professionnel de la santé. Il peut s'agir de signes d'une « maladie sérieuse » et ils peuvent persister quelques semaines.

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BAT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

## **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b> Instabilité hémodynamique		✓	✓
Maladie sérieuse		✓	✓
Anaphylaxie		✓	✓
Réaction allergique (difficultés à respirer, gonflement de la langue ou des lèvres, accélération du rythme cardiaque)		✓	✓

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télecopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

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

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

**Pour en savoir plus sur BAT :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données); et sur le site Web du fabricant ([www.emergentbiosolutions.com](http://www.emergentbiosolutions.com)); par courriel au [medicalinformation@ebsi.com](mailto:medicalinformation@ebsi.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-768-2304.

Le présent feuillet été rédigé par Emergent BioSolutions Canada Inc.

Date d'approbation : [2025-10-31]

BAT<sup>MD</sup> et l'ensemble des marques, produits, services, noms de fonctions, logos et slogans d'Emergent BioSolutions Inc. sont des marques ou marques déposées d'Emergent BioSolutions Inc. ou de ses filiales aux États-Unis ou dans d'autres pays. Tous droits réservés.