Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ

До реєстраційного посвідчення
№ UA/17302/01/01
від 14.03.2019

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

Ця коротка інструкція не містить усієї необхідної інформації для безпечного й ефективного застосування препарату BAT®. Перегляньте повну інструкцію для медичного застосування препарату BAT®.

BAT® [ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський)] стерильний розчин для ін'єкцій, схвалений у США: 2013 р.

----------НЕЩОДАВНІ ЗНАЧНІ ЗМІНИ----------

Спосіб застосування та дози, приготування до застосування (2.2) [09.2016]

----------ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ----------

BAT [ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський)] являє собою суміш фрагментів імуноглобуліну, що показана для лікування симптомів ботулізму після підтвердження або підозри на зараження ботулінічними нейротоксинами серотипів A, B, C, D, E, F або G в дорослих та дітей.
Ефективність BAT грунтується виключно на дослідженнях з ефективності, які проводилися на моделях ботулізму у тварин.

----------СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ----------

Тільки для внутрішньовенного застосування.

BAT вводиться за допомогою внутрішньовенної повільної інфузії після розведення в співвідношенні 1:10 зі звичайним фізіологічним розчином у рекомендованій дозі, що наведена в наступній таблиці.

Група пацієнтів	Доза	Початкова швидкість інфузії (перші 30 хвилин)	Зростаюча швидкість інфузії при переносимості (кожні 30 хвилин)	Максимальна швидкість інфузії
Дорослі (≥ 17 років)	Один флакон	0,5 мл/хв	Подвоєння швидкості	2 мл/хв
Діти (від 1 року до < 17 років)	20–100 % дози дорослого	0,01 мл/кг/хв. Не перевищувати швидкість для дорослого	0,01 мл/кг/хв	0,03 мл/кг/хв. Не перевищувати швидкість для дорослого
Немовлята (< 1 року)	10 % дози дорослого незалежно від маси тіла	0,01 мл/кг/хв	0,01 мл/кг/хв	0,03 мл/кг/хв

----------ФОРМА ДОЗУВАННЯ ТА СИЛА ДІЇ----------

Кожен одноразовий флакон містить мінімальну кількість:

- 4500 одиниць (Од) антитоксину серотипу A;
- 3300 одиниць (Од) антитоксину серотипу B;
- 3000 одиниць (Од) антитоксину серотипу C;
- 600 одиниць (Од) антитоксину серотипу D;
- 5100 одиниць (Од) антитоксину серотипу E;
- 3000 одиниць (Од) антитоксину серотипу F;
- 600 одиниць (Од) антитоксину серотипу G.

----------ПРОТИПОКАЗАННЯ----------

Немає.

----------ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ----------

- Реакції гіперчутливості, зокрема анафілаксія. Підготуватися до виявлення та лікування алергічних реакцій (5.1).
- Алергічні реакції сповільненого типу (сироваткова хвороба). Рекомендується спостереження за пацієнтом (5.2).
- Інфузійні реакції. Контролювати й уповільнити або припинити інфузію та вводити лікування залежно від тяжкості реакції (5.3).
- Перешкоджання роботі глюкозо-неспецифічних систем вимірювання цукру крові. Використовувати глюкозо-специфічні вимірювальні системи (5.4).
- BAT виробляється з плазми коней і може містити інфекційні агенти, наприклад віруси (5.5).

----------ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ----------

- Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігались у ≥ 5 % здорових добровольців у клінічних випробуваннях, були головний біль, нудота, свербіж та кропив'янка (6.1).
- Найбільш поширеними побічними реакціями, про які повідомляли ≥ 1 % пацієнтів у клінічному дослідженні, були лихоманка, висипання, озноб, нудота та набряки (6.1).
- Одна серйозна побічна реакція у вигляді гемодинамічної нестабільності спостерігалася під час клінічного дослідження в одного пацієнта (6.1).

У разі ПІДОЗРИ на ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ зверніться до компанії Emergent BioSolutions Canada Inc. за номером 1-800-768-2304 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088 або відвідайте сайт www.fda.gov/medwatch.

----------ВИКОРИСТАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ----------

- У дітей: щодо безпеки застосування в дітей наявні лише обмежені дані. Дозування в дітей грунтується на правилі Солсбері (8.4).

Див. 17 щодо ІНФОРМАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ та затверджене FDA маркування для пацієнтів

Переглянуто: 01.2018

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ: ЗМІСТ*

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ
2.1 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ
2.2 Приготування до застосування
3 ФОРМА ДОЗУВАННЯ ТА СИЛА ДІЇ
4 ПРОТИПОКАЗАННЯ
5 ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ
5.1 Реакції гіперчутливості
5.2 Алергічні реакції сповільненого типу (сироваткова хвороба)
5.3 Інфузійні реакції
5.4 Перешкоджання роботі систем вимірювання глюкози крові
5.5 Трансмісивні інфекційні агенти
6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
6.1 Досвід клінічних досліджень
6.2 Післяреєстраційний досвід застосування
6.3 Імуногенність
7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ
8 ВИКОРИСТАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ
8.1 Вагітність
8.2 Лактація
8.4 Застосування в дітей
8.5 Застосування в людей літнього віку
11 ОПИС
12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
12.1 Механізм дії
12.2 Фармакодинаміка

Державне підприємство «Укрвакцина» для документів Ідентифікаційний код 21528100 №2

12.3 Фармакокінетика
13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ
13.2 Токсикологія та фармакологія тварин
14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
15 ПОСИЛАННЯ
16 ФОРМА ВИПУСКУ / УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ
16.1 Форма випуску
16.2 Умови зберігання та використання
17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

*Розділи чи підрозділи, які не включені до повної інструкції для медичного застосування, не зазначені

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» м. Київ Україна
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
«УКРВАКЦИНА»
Ідентифікаційний код
21508100
№2

ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

BAT [ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський)] являє собою суміш фрагментів імуноглобуліну, що показана для лікування симптомів ботулізму після підтвердження або підозри на зараження ботулінічними нейротоксинами серотипів A, B, C, D, E, F або G в дорослих та дітей.

Ефективність BAT ґрунтується на дослідженнях ефективності, які проводилися на моделях ботулізму у тварин.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

BAT призначений лише для внутрішньовенного застосування.

2.1 Спосіб застосування та дози

- Кожен флакон BAT має мінімальну кількість антитоксину до серотипів A, B, C, D, E, F та G *[див. розділ «Форма дозування та сила дії» (3)]*.
- У дорослих, дітей і немовлят BAT вводять у дозуванні згідно з таблицею 1. Детальнішу інформацію про дозування в дітей за масою тіла див. у таблиці 2.
- Вводити всі дози BAT після розведення у фізіологічному розчині в співвідношенні 1:10 шляхом повільної внутрішньовенної інфузії згідно з наведеними в таблиці 1 змінними швидкостями інфузії.
- Контролювати життєво важливі ознаки протягом інфузії. При добрій переносимості швидкість інфузії може бути поступово збільшена аж до максимальної та тривати протягом решти часу введення. Зменшити швидкість інфузії, якщо в пацієнта розвивається дискомфорт або побічні реакції, пов'язані з інфузією.

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21508100 №2

Таблиця 1 Вибір режиму дозування та швидкість внутрішньовенної інфузії

Група пацієнтів	Доза	Початкова швидкість інфузії (перші 30 хвилин)	Зростаюча швидкість інфузії при переносимості (кожні 30 хвилин)	Максимальна швидкість інфузії
Дорослі (> 17 років)	Один флакон	0,5 мл/хв	Подвоєння швидкості	2 мл/хв
Діти (від 1 до < 17 років)	20–100 % дози дорослого	0,01 мл/кг/хв. Не перевищувати швидкість для дорослих	0,01 мл/кг/хв	0,03 мл/кг/хв. Не перевищувати швидкість для дорослих
Немовлята (< 1 року)	10 % дози дорослого незалежно від маси тіла	0,01 мл/кг/хв	0,01 мл/кг/хв	0,03 мл/кг/хв

Розрахувати режим дозування ВАТ у дітей за масою тіла згідно з таблицею 2.

Таблиця 2 Вибір режиму дозування ВАТ у дітей за правилом Солсбері (від 1 до < 17 років)

Маса тіла (кг)	Відсоток дози дорослого* (%)
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

*Вибір дозування за правилом Солсбері (1):

- Маса тіла ≤ 30 кг: 2х маса (кг) = % дози дорослого для введення
- Маса тіла > 30 кг: вага (кг) + 30 = % дози дорослого для введення

Не перевищувати дозу більше 1 флакона, незалежно від маси тіла.

****Мінімальна дитяча доза становить 20 % від дози дорослого. Див.**

таблицю 1 для вибору дозування в немовлят.

2.2 Приготування до застосування

1. Довести флакон до кімнатної температури.
   - Якщо вміст заморожений, то розморозити флакон, помістивши його до холодильника з температурою від 2 до 8 °C (36 до 46 °F), доки вміст не відтає протягом приблизно 14 годин.

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21508100

- Препарат можна швидко розморозити, витримуючи його при кімнатній температурі протягом однієї години, а потім на водяній бані при 37 °C (98,6 °F) до повного відтавання.
- Не розморожуйте цей препарат у мікрохвильовій печі. Не заморожуйте флакон повторно.

2. Огляньте флакон, щоб переконатися, що обтиснення або флакон не пошкоджені. За наявності пошкодження утилізуйте флакон.
3. Не струшуйте флакон під час приготування до застосування, щоб уникнути спінення.
4. Розведіть у співвідношенні 1:10 фізіологічним 0,9 % розчином хлориду натрію, фармакопея США (фізіологічний розчин), шляхом додавання розчину BAT із флакону до відповідної кількості фізіологічного розчину в крапельниці. Не використовуйте інші розчини для розведення. Оскільки об'єм заповнення у флаконі змінюється залежно від номеру серії (приблизно від 10 до 22 мл), то буде потрібно від 90 до 200 мл фізіологічного розчину. Спорожніть флакон повністю, щоб отримати повний об'єм флакона. Якщо потрібна лише частина вмісту флакона (для використання в дітей), то для точного розрахунку дози також потрібно випорожнити весь вміст флакона [таблиця 2].
5. Перед введенням ретельно огляньте препарат на наявність механічних включень і зміни кольору. Не використовувати, якщо розчин каламутний, непрозорий або містить інші частинки, окрім кількох білкових від напівпрозорого до білого кольору.
6. Використовуйте внутрішньовенний катетер та інфузомат. Використовуйте 15 мікронний стерильний, апірогенний вбудований фільтр із низьким зв'язуванням білків.
7. Флакони BAT призначені для одноразового використання та не містять консервантів. Після того, як пробку флакона прокололи, якнайшвидше використайте вміст флакона для приготування крапельниці та її застосування.
8. Утилізуйте будь-які невикористані залишки.

3 ФОРМА ДОЗУВАННЯ ТА СИЛА ДІЇ

BAT являє собою стерильний розчин очищених $F(ab')_2$ та $F(ab')_2$-подібних фрагментів імуноглобулінів, отриманих із кінської плазми, що має антитоксичну дію щодо ботулінічних нейротоксинів A, B, C, D, E, F та G.

Кожен одноразовий флакон незалежно від розміру або об'єму наповнення містить мінімальну кількість антитоксинів:

- 4500 Од антитоксину серотипу A;
- 3300 Од антитоксину серотипу B;
- 3000 Од антитоксину серотипу C;
- 600 Од антитоксину серотипу D;

Україна • м.Київ • Державна підприємство ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21560100 №2

- 5100 Од антитоксину серотипу E;
- 3000 Од антитоксину серотипу F;
- 600 Од антитоксину серотипу G.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Немає.

5 ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Реакції гіперчутливості

Після введення BAT можуть з'явитися тяжкі реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Пацієнти, які попередньо отримували лікування протиотрутами/антитоксинами, отриманими від коней, мають в анамнезі гіперчутливість до коней, астму або сінну лихоманку, схильні до вищого ризику розвитку тяжких реакцій гіперчутливості при застосуванні BAT. Використовувати BAT потрібно в установі з відповідним обладнанням, медикаментами, у тому числі епінефрином, а також персоналом, навченим надавати допомогу при таких станах, як гіперчутливість, анафілаксія та шок.

Контролюйте всіх пацієнтів на предмет ознак та симптомів гострої алергічної реакції (наприклад, кропив'янка, свербіж, еритема, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм із хрипами або кашлем, стридор, набряк гортані, гіпотензія, тахікардія) під час і після введення BAT. При розвитку реакції гіперчутливості негайно зупиніть введення BAT та надайте належну невідкладну допомогу. Потрібно, щоб були в наявності такі препарати для екстреного лікування гострих реакцій гіперчутливості, як епінефрин.

У пацієнтів з високим ризиком розвитку алергічної реакції починайте введення BAT з найнижчої досяжної швидкості (< 0,01 мл/хв) та спостерігайте за станом пацієнта.

5.2 Алергічні реакції сповільненого типу (сироваткова хвороба)

Алергічні реакції сповільненого типу (сироваткова хвороба, наприклад, гарячка, уртикарний або плямисто-папульозний висип, міалгія, артралгія та лімфаденопатія) можуть виникати після застосування BAT, як правило, через 10–21 дн. після інфузії. Спостерігайте за пацієнтами щодо наявності ознак і симптомів алергічної реакції сповільненого типу.

Якщо є підозра на наявність алергічної реакції сповільненого типу, то надайте відповідну медичну допомогу.

5.3 Інфузійні реакції

Озноби, лихоманка, головні болі, нудота й блювота можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Можуть також розвинутися артралгія, міалгія та втома або вазовагальні реакції. Уважно спостерігайте за пацієнтами для виявлення початку таких інфузійних реакцій протягом усього часу інфузії та безпосередньо після неї.

Зменште швидкість інфузії, якщо в пацієнта з'являються інфузійні реакції, та застосуйте симптоматичне лікування. Якщо симптоми погіршуються, то припиніть вливання та надайте відповідну медичну допомогу.

5.4 Перешкоджання роботі систем вимірювання глюкози крові

Мальтоза, що міститься в ВАТ, може взаємодіяти з деякими системами для вимірювання рівня цукру крові, наприклад такими, що базуються на глюкозодегідрогеназному пірролохінолін-хіноновому (GDH-PQQ) методі. Це може призвести до хибно підвищених показників рівня глюкози та неадекватного введення інсуліну, що призводить до розвитку небезпечної для життя гіпоглікемії. Випадки справжньої гіпоглікемії можуть залишатися без лікування, якщо гіпоглікемічний стан маскується за хибно завищеними результатами *[див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами » (7)]*.

5.5 Трансмісивні інфекційні агенти

Оскільки ВАТ виробляється з плазми коней, то він може містити інфекційні агенти, наприклад віруси. Пули кінської плазми перевіряються на наявність деяких інфекційних агентів, а процес виробництва ВАТ включає заходи інактивації та видалення певних вірусів *[див. розділ «Опис» (11)]*. Незважаючи на ці заходи, такі препарати все ще потенційно можуть передавати хвороби. Жодного випадку передачі вірусних захворювань не було пов'язано з використанням ВАТ.

Повідомляйте про всі випадки інфекцій, які, на думку лікаря, виникли через застосування препарату ВАТ, до компанії Emergent BioSolutions Canada Inc. за номером 1-800-768-2304. Обговоріть ризики та переваги цього продукту з пацієнтом або його законним опікуном перед початком введення *[див. розділ «Інформація для пацієнтів»
(17)]*.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігались у ≥ 5 % здорових добровольців у клінічних випробуваннях, були головний біль, нудота, свербіж та кропив'янка.

Найбільш поширеними побічними реакціями, зареєстрованими у ⩾ 1 % пацієнтів у клінічному дослідженні, були лихоманка, висипання, озноб, нудота та набряки. Наступні серйозні побічні реакції детально розглядаються в інших розділах маркування:

- Реакції гіперчутливості *[див. розділ «Особливі вказівки та запобіжні заходи» (5.1)]*.
- Алергічні реакції сповільненого типу/сироваткова хвороба *[див. розділ «Особливі вказівки та запобіжні заходи» (5.2)]*.
- Інфузійні реакції *[див. розділ «Особливі вказівки та запобіжні заходи» (5.3)]*.

Україна • м.Київ • Україна • Державне підприємство
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
«УКРВАКЦИНА»
Ідентифікаційний код
21550100
2022

6.1 Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різноманітних умовах, то частота побічних реакцій, що спостерігається в клінічних випробуваннях препарату, не може бути прямо порівняна з показниками в клінічних дослідженнях іншого препарату і може не відображати показники, які спостерігаються на практиці.

У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні в паралельних групах, що проводилося з метою оцінки безпеки застосування ВАТ у здорових осіб та встановлення фармакокінетичного профілю семи серотипів ботулінічного антитоксину, що містяться в ВАТ, після внутрішньовенного (в/в) введення, 40 осіб було рандомізовано для отримання або одного (n = 20), або двох флаконів (n = 20) ВАТ.

В іншому подвійному сліпому рандомізованому фармакодинамічному дослідженні в паралельних групах 26 здорових осіб було рандомізовано для отримання або препарату ВАТ, розведеного з фізіологічним розчином (n = 16), або плацебо (0,9 % фізіологічний розчин; n = 10).

Найбільш частими побічними реакціями в усіх здорових досліджуваних були головний біль (9 %), свербіж (5 %), нудота (5 %) і кропив'янка (5 %). Інші побічні реакції зареєстровано менш ніж у 4 % досліджуваних, у тому числі пропасниця та дискомфорт у горлі. Усі зареєстровані побічні реакції вважалися легкими або середніми. Про серйозні побічні реакції не повідомлялося. Повідомлялося про два випадки гострих алергічних реакцій помірного вираження, що потребували дострокового припинення інфузії та лікування. Реакції були попередньо визначені як легкі, якщо досліджуваний усвідомлював їх, але міг переносити. Реакції середньої тяжкості були попередньо визначені як дискомфорт, що заважає звичайній повсякденній активності.

Загалом 231 досліджуваний із підозрою або підтвердженим ботулізмом отримали ВАТ у відкритому спостережному клінічному дослідженні з розширеним доступом, спонсорованому Центрами з контролю й профілактики захворювань (ЦКЗ).

Більшість дорослих (213/216) та дітей (13/15) отримали одну дозу ВАТ. Троє дорослих досліджуваних отримали другу дозу ВАТ, а два досліджуваних дитячого віку отримали кожен по дві дози для немовлят (10 % від дози для дорослого). Введення другої дози варіювалося від семи годин до одного місяця після першої дози.

Дані про безпеку активно збиралися ЦКЗ від лікарів. Однак на місцях моніторинг безпеки не проводився, тому ЦКЗ для визначення частоти випадків побічних реакцій використовували дані подальшого спостереження, що надавалися лікарями. З 231 досліджуваного, які отримували ВАТ, інформація про безпеку була доступна в 228 осіб. Побічні реакції відзначалися в 10 % усіх пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями були гарячка (4 %), висипання (2 %), озноб (1 %), нудота (1 %) та набряки (1 %). Інші побічні реакції відзначались у менш ніж 1 % пацієнтів. У жодного досліджуваного анафілаксія не спостерігалася. В одного з досліджуваних спостерігалася серйозна побічна реакція за типом гемодинамічної нестабільності, що характеризувалася брадикардією, тахікардією та асистолією під час введення ВАТ. В одного досліджуваного з'явилася легка форма сироваткової хвороби (< 1 %), що

проявлялася міалгією, артралгією та темною сечею через дванадцять днів після введення ВАТ.

Таблиця 3 Підсумок всіх небажаних лікарських реакцій (НЛР), про які повідомлялось у досліджуваних, за допомогою спонсорованого ЦКЗ клінічного дослідження з розширеним доступом

Клас системи органів	Бажаний термін	Усього (N = 228)		
		Кількість реакцій	Кількість учасників	% учасників
УСІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ	ЗАГАЛОМ	37	23	10,1
Серцеві порушення	Зупинка серця	1	1	0,4
	Брадикардія	1	1	0,4
	Тахікардія	1	1	0,4
Розлади шлунково-кишкового тракту	Блювота	1	1	0,4
	Нудота	2	2	0,9
Загальні порушення та порушення, пов'язані зі станом місця введення	Гарячка	9	9	3,9
	Дискомфорт у грудях	1	1	0,4
	Набряк	2	2	0,9
	Озноб	3	3	1,3
	Відчуття занепокоєння	1	1	0,4
Порушення імунної системи	Сироваткова хвороба	1	1	0,4
Обстеження	Підвищений артеріальний тиск	1	1	0,4
	Підвищена кількість лейкоцитів	1	1	0,4
Психічні розлади	Збудження	1	1	0,4
	Тривога	1	1	0,4
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Затримка сечовипускання	1	1	0,4
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Бронхоспазм	1	1	0,4
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Еритема	1	1	0,4
	Гіпергідроз	1	1	0,4
	Висип	4	4	1,8
Порушення з боку судин	Гемодинамічна нестабільність	1	1	0,4
	Гіпотензія	1	1	0,4

Усі побічні реакції були класифіковані відповідно до MedDRA Version 15.0 і ранжувалися за медичною значущістю в межах указаних систем органів.

6.2 Післяреєстраційний досвід застосування

У пацієнтів, які отримували ВАТ, спостерігалися такі алергічні реакції/реакції гіперчутливості:

- Анафілактичний шок
- Ангіоневротичний набряк
- Кропив'янка.

6.3 Імуногенність

Як і всі терапевтичні білки, ВАТ є потенційно імуногенним. Усі досліджувані з двох клінічних випробувань були перевірені на імуногенність до ВАТ на початку та наприкінці досліджень (28 день) за допомогою валідованого аналізу. В одинадцяти учасників у ході двох випробувань відбулася сероконверсія. В одного учасника в кожному дослідженні спостерігалася помірна алергічна реакція під час введення ВАТ. Обидва досліджуваних мали негативний результат на показник анти-ВАТ антитіл на початку та наприкінці відповідних досліджень. Виявлення утворення антитіл сильно залежить від чутливості та специфічності аналізу. Крім того, на спостережувану частоту позитивності антитіл (у тому числі нейтралізуючих антитіл) в аналізі може впливати кілька факторів, включно з методикою аналізу, обробкою зразків, терміном збору зразків, супутньою лікарською терапією та фоновими захворюваннями. З цих причин порівняння частоти позитивності антитіл до ВАТ із частотою антитіл до інших препаратів може бути оманливим.

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Лабораторні взаємодії з іншими лікарськими засобами: Вимірювання рівня глюкози крові

ВАТ містить мальтозу, що може взаємодіяти з певними системами для вимірювання рівня глюкози крові *[див. розділ «Особливі вказівки та запобіжні заходи» (5.4)]*. У пацієнтів, які отримують ВАТ, слід застосовувати лише глюкозо-специфічні системи. Таке перешкоджання роботі може призвести до помилково підвищених показників рівня глюкози, що, у свою чергу, може призвести до некомпенсованої гіпоглікемії або до неналежного введення інсуліну, що призводить до розвитку небезпечної для життя гіпоглікемії.

Інформацію про продукти, що відносяться до систем визначення рівня глюкози крові, у тому числі індикаторні смужки, потрібно ретельно перевіряти для визначення, чи така система підходить для використання з парентеральними системами, що містять мальтозу. Якщо існує будь-яка невизначеність, зверніться до виробника системи визначення рівня глюкози крові, щоб визначити, чи така система підходить для використання з парентеральними системами, що містять мальтозу.

8 ВИКОРИСТАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ

8.1 Вагітність

Короткий огляд ризиків

Дані, отримані від досліджень у тварин або людей, щодо наявності або відсутності ризиків, пов'язаних із застосуванням BAT, відсутні.

8.2 Лактація

Короткий огляд ризиків

Дані щодо оцінки наявності або відсутності BAT в жіночому молоці, впливу на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні або на продукування/виділення молока, відсутні.

Зважайте на переваги грудного вигодовування щодо розвитку та здоров'я одночасно з клінічною потребою матері в BAT і можливістю будь-яких побічних реакцій у дитини при грудному вигодовуванні, пов'язаних як із BAT, так і з фоновим захворюванням матері.

8.4 Застосування в дітей

Ефективність BAT у дітей не встановлена. Доступні лише обмежені дані щодо безпеки застосування в дітей.

П'ятнадцять досліджуваних дитячого віку (від 10 днів до 17 років, включно з 1 новонародженим, 3 немовлятами, 4 дітьми та 7 підлітками) отримали BAT під час спонсорованого ЦКЗ клінічного дослідження з розширеним доступом. Одна дитина 3 років та одне немовля отримали дві дози для немовлят, а діти віком 13 років – одну дитячу дозу згідно з правилом Солсбері [таблиця 2].
Дві побічні реакції були зареєстровані у двох дітей. В однієї дитини після введення BAT почалася гарячка, тоді як в іншої – серйозна побічна реакція у вигляді гемодинамічної нестабільності, яка характеризувалася тахікардією, брадикардією та асистолією під час інфузії BAT.

Дозування в дітей ґрунтується на правилі Солсбері.

8.5 Застосування в людей літнього віку

Безпека, фармакокінетика та ефективність BAT у літніх людей не встановлені.

Тридцять шість досліджуваних літнього віку отримували BAT під час спонсорованого ЦКЗ клінічного дослідження з розширеним доступом. В одного з таких досліджуваних після інфузії BAT спостерігався висип.

11 ОПИС

BAT [ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський)] представляє собою стерильний розчин $F(ab')_2$ та $F(ab')_2$-подібних фрагментів імуноглобуліну, отриманого від коней, які були імунізовані специфічним серотипом ботулінічного анатоксину та токсину. Для отримання кінцевого гептавалентного

препарату змішується сім серотипів антитоксинів. ВАТ постачається або в 20 або 50 мл флаконі, причому об'єм заповнення коливається від 10 до 22 мл у флаконі. ВАТ вводиться внутрішньовенно.

Процес виробництва кожного типу антитоксину включає в себе катіонообмінну хроматографію для очищення імуноглобулінових фракцій, ферментативне розщеплення пепсином для продукування $F(ab')_2$ та $F(ab')_2$-подібних фрагментів імуноглобуліну, аніонообмінну хроматографію для видалення пепсину та інших домішок, фільтрацію. Крім того, процес виробництва включає в себе два етапи інактивації/видалення вірусу; сольвент/детергентну (С/Д) обробку та фільтрування вірусів [таблиця 4].

С/Д обробка є ефективною при інактивації відомих вірусів із ліпідною оболонкою, таких як віруси кінського енцефаліту, кінського артеріїту, вірус Західного Нілу, інфекційної анемії коней, вірус кінського герпесу, вірус сказу та кінного грипу. Процес виробництва ВАТ також включає в себе надійну стадію фільтрації, яка є ефективною для зниження рівня деяких вірусів із ліпідною оболонкою (наведені вище) та таких безоболонкових вірусів, як кінські риновіруси, аденовіруси, аденоасоційовані віруси та кінський парвовірус.

Таблиця 4 Ємність вірусного кліренсу при виготовленні ВАТ

	З оболонкою					**Без оболонки**		
Геном	РНК	РНК	РНК	ДНК	РНК	ДНК	ДНК	РНК
Вірус	XMuLV	WNV	BVDV	PRV	PI3	Ad2	Свинячий парвовірус	EMC
Родина	Ретровірусів	Флавівірусів	Флавівірусів	Герпесвірусів	Параміксовірусів	Аденовірусів	Парвовірусів	Пікорнавірусів
Розмір (нм)	80–110	40–70	50–70	150–200	100–200	70–90	18–24	25–30
Нанофільтрація (log_{10})	≥ 2,7	≥ 2,1	≥ 4,5	н. п.	н. п.	≥ 4,7	4,5	≥ 4,5
С/Д (log_{10})	≥ 4,3	≥ 5,1	н. п.	≥ 5,1	≥ 5,5	н. п.	н. п.	н. п.
Загальне зменшення (log_{10})	≥ 7,0	≥ 7,2	≥ 4,5	≥ 5,1	≥ 5,5	≥ 4,7	4,5	≥ 4,5

XMuLV: Xenotropic Murine Leukemia Virus (ксенотропний вірус лейкемії мишей); специфічна модель для інфекційної анемії коней та модель РНК-вірусів із ліпідною оболонкою схожого розміру, таких як вірус везикулярного стоматиту (родина Рабдовірусів).
WNV: West Nile Virus (вірус Західного Нілу); релевантний вірус та специфічна модель оболонкових РНК-вірусів, включно з арбовірусами, які включають як Flaviviridae, так і Togaviridae, також включає в себе віруси конячого енцефаліту (родина Тогавірусів) та вірусний кінський артеріїт (родина Артерівірусів, раніше належав до родини Тогавірусів).
BVDV: Bovine Viral Diarrhea Virus (вірус діареї великої рогатої худоби); релевантний вірус та специфічна модель оболонкових РНК-вірусів, включаючи арбовіруси, які включають як Flaviviridae, так і Togaviridae, також включає в себе віруси конячого енцефаліту (родина Тогавірусів) та вірусний кінський артеріїт (родина Артерівірусів, раніше належав до родини Тогавірусів).
PRV: Pseudorabies Virus (вірус псевдосказу); специфічна модель вірусу кінського герпесу та неспецифічна модель вірусів із ліпідною оболонкою.
PI3: Parainfluenza III Virus (вірус парагрипу III); модель для ліпідних оболонкових РНК-вірусів та вірусів схожих родин, ортоміксовірусів, які включають вірус грипу коней.
Ad2: Adenovirus (аденовірус); специфічна модель аденовірусу коней.
EMC: Encephalomyocarditis Virus (вірус энцефаломіокардиту); специфічна модель парвовірусу коней та аденоасоційованого вірусу, неспецифічна модель малих ліпідних та безліпідних оболонкових вірусів.
н. п. – не перевірений.

BAT містить 10 % мальтози та 0,03 % полісорбату 80. Нерозфасований препарат містить приблизно 3–7 г% (30–70 міліграмів/мілілітр) протеїну.

Активність препарату виражається в одиницях, що базуються на тесті з нейтралізації миші (ТНМ). Кожна одиниця BAT розрахована на нейтралізацію 10 000 інтраперітонеальних летальних доз для мишей 50 % одиниць ($MIPLD_{50}$) ботулінічного нейротоксину серотипів A, B, C, D, F та G, а також 1000 $MIPLD_{50}$ серотипу E.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Механізм дії BAT полягає в пасивній імунізації кінськими поліклональними фрагментами антитіл (у першу чергу $F(ab')_2$ і Fab) проти ботулінічних нейротоксинів (БоНТ) A, B, C, D, E, F та G. Циркулюючи, фрагменти поліклональних антитіл зв'зують вільні БоНТ. Це перешкоджає взаємодії БоНТ з місцями кріплення гангліозидів та протеїнових рецепторів на холінергічних нервових закінченнях. У свою чергу це запобігає інтерналізації БоНТ у клітинах-мішенях. Після цього комплекс антиген-антитіл виводиться з циркуляції органами, що беруть участь у процесингу імунних комплексів.

Експериментальні дані щодо кількості циркулюючого антитоксину, необхідного для протидії інтоксикації БоНТ, задокументовані неповністю. Результат лікування залежить, як це буває при інших порівняних умовах, значною мірою від періоду часу, що минув від появи симптомів і до введення антитоксину.

12.2 Фармакодинаміка

Випробувальне дозозалежне клінічне дослідження проводилося з використанням м'яза короткого розгинача пальців (КРП) стопи в якості моделі для вимірювання м'язового паралічу після впливу ботулінічного токсину. У цій моделі BAT у досліджуваних попереджував зниження м'язової функції після впливу ботулінічного нейротоксину (БоНТ) серотипів A та B. Учасники дослідження, що отримали плацебо (n = 10), продемонстрували втрату більш ніж 50 % м'язової функції КРП протягом 3 днів після впливу БоНТ серотипів A та B. У групі досліджуваних, що отримали BAT (n = 16), м'язова функція КРП з часом була стабільною, вказуючи на те, що застосування BAT було ефективним для збереження м'язової функції протягом 28 днів після впливу як серотипу A, так і серотипу B БоНТ.

12.3 Фармакокінетика

Фармакокінетику (ФК) семи ботулінічних серотипів антитоксинів визначали в здорових досліджуваних після в/в введення одного (n = 20) або двох (n = 20) флаконів BAT. Різні параметри ФК зведені в таблиці 5.

Параметри ФК різнилися залежно від вимірюваного серотипу антитоксину. Серотипи антитоксину D та E мали найменший період напіввиведення. Тим часом, серотипи B та C мали найдовший період напіввиведення. Значення $AUC_{0-\infty}$ (площа під кривою) та C_{max} пропорційно збільшувалися залежно від збільшення дози BAT від одного до двох флаконів. Крім того, середні значення кліренсу виявилися схожими.

між обома групами лікування для семи антитоксинових серотипів, що свідчить про лінійність дози BAT у досліджуваному діапазоні доз.

Таблиця 5 Фармакокінетичні параметри (середні значення) для антитоксину серотипів A–G у людей після внутрішньовенного введення одного або двох флаконів BAT

Серотипан титоксину	Група лікування	$AUC_{0-\infty}$ (Од*год/мл)	C_{max} (Од/мл)	$t_{1/2}$ (год)	Cl (мл/год)	V_d (мл)
A	1 флакон	26,00	2,69	8,64	293	3637
	2 флакони	56,09	6,23	10,20	285	3993
B	1 флакон	29,30	1,90	34,20	196	9607
	2 флакони	62,55	4,28	57,10	181	14 865
C	1 флакон	37,34	2,26	29,60	144	6066
	2 флакони	86,25	4,89	45,60	127	8486
D	1 флакон	7,62	0,81	7,51	137	1465
	2 флакони	14,83	1,60	7,77	151	1653
E	1 флакон	7,16	0,94	7,75	1250	14 172
	2 флакони	15,66	1,75	7,32	1110	11 596
F	1 флакон	31,40	2,37	14,10	169	3413
	2 флакони	63,19	4,29	18,20	168	4334
G	1 флакон	7,05	0,59	11,70	149	2372
	2 флакони	14,66	1,19	14,70	144	3063

AUC = площа під кривою концентрації (Area Under the Concentration Curve); Cl = кліренс (Clearance); C_{max} = максимальна сироваткова концентрація (Maximum Serum Concentration); BAT = ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський); $t_{1/2}$ = період напіввиведення (Half-life); T_{max} = час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (Time to Maximum Serum Concentration); U = одиниця (Unit); V_d = об'єм розподілу (Volume of Distribution).

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.2 Токсикологія та фармакологія тварин

Токсикологічні дослідження не проводилися для BAT та його компонентів.

Оцінка нових методів лікування ботулізму з використанням контрольованих досліджень на людях є неетичною та недоцільною. Тому ефективність BAT для лікування ботулізму ґрунтується на добре контрольованих дослідженнях ефективності, проведених на морських свинках та макаках-резус.

Морська свинка

У контрольованому дослідженні терапевтичної ефективності морські свинки були піддані інтоксикації за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції в праву задню кінцівку різними серотипами БоНТ (A, B, C, D, E, F та G) у дозі, що дорівнювала 1,5 внутршньом'язової 50 % летальної дози для морських свинок ($GPIMLD_{50}$). Потім тварини отримували або плацебо-контроль або одну дозу BAT у перерахунку на людську вагу (вага ділена на значення середньої ваги людини в 70 кілограмів), після появи помірних клінічних ознак ботулізму (слабкість правої задньої кінцівки, слиновиділення, сльозотеча, слабкі кінцівки та помітні зміни частоти або типу дихання). Лікування за допомогою BAT призвело до статистично достовірного

поліпшення показника виживаності тварин для всіх досліджених серотипів [таблиця 6].

Таблиця 6 Резюме даних про виживаність морських свинок під час дослідження терапевтичної ефективності BAT

Серотип нейротоксину	Група лікування	Частота виживання (%)	Двобічний точний критерій Фішера (значення p)
A	1x BAT	34/34 (100 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	0/34 (0 %)	
B	1x BAT	34/34 (100 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	1/34 (3 %)	
C	1x BAT	33/34 (97 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	4/34 (12 %)	
D	1x BAT	33/34 (97 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	5/34 (15 %)	
E	1x BAT	34/34 (100 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	0/34 (0 %)	
F	1x BAT	34/34 (100 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	4/34 (12 %)	
G	1x BAT	34/34 (100 %)	p < 0,0001
	Плацебо-контроль	17/34 (50 %)	

BAT = ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський).

Нелюдиноподібна мавпа

У контрольованому дослідженні терапевтичної ефективності макаки-резус були піддані інтоксикації БоНТ серотипу A, який вводили внутрішньом'язово в дозі, що дорівнювала 1,7 внутршньом'язової 50 % летальної дози для нелюдиноподібних мавп ($GPIMLD_{50}$) на кілограм маси тіла. Потім тварини отримували або плацебо-контроль або одну дозу BAT у перерахунку на людську вагу (вага ділена на значення середньої ваги людини в 70 кілограмів), після появи клінічних ознак ботулізму (птоз, м'язова слабкість або дихальна недостатність). Лікування за допомогою BAT призвело до статистично значущого поліпшення показника виживаності [таблиця 7].

Таблиця 7 Резюме даних про виживаність макак-резус під час дослідження терапевтичної ефективності BAT

Група лікування	Частота виживання (%)	Двобічний точний критерій Фішера (значення p)
1x BAT	14/30 (47 %)	p < 0,0001
Плацебо-контроль	0/30 (0 %)	

BAT = ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність застосування BAT грунтується на дослідженнях ефективності, що демонструють переваги виживаності у тваринних моделях ботулізму *[див. розділ «Доклінічна токсикологія» (13.2)]*. Дослідження безпеки проводилося на здорових

дорослих і пацієнтах із підозрою на ботулізм, які отримали ВАТ під час клінічного дослідження з розширеним доступом.

Фармакокінетичні, фармакодинамічні показники та показники безпеки щодо ВАТ були оцінені у двох клінічних дослідженнях. У цих клінічних дослідженнях показано, що ВАТ має прийнятний профіль безпеки при внутрішньовенному введенні одного або двох флаконів ВАТ здоровим особам.

У рандомізованому одноцентровому подвійному сліпому дослідженні фармакокінетику та безпеку ВАТ оцінювали в 40 здорових досліджуваних, яким в/в ввели один (n = 20) або два (n = 20) флакони ВАТ. Рівні ВАТ у сироватці крові вимірювали за допомогою тесту нейтралізації миші (ТНМ) *[див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

У рандомізованому одноцентровому подвійному сліпому дослідженні фармакодинаміку та безпеку ВАТ оцінювали у 26 здорових досліджуваних, яким в/в вводили або один флакон ВАТ (n = 16) або плацебо (n = 10). Було визначено вплив ВАТ на запобігання розвитку паралічу КРП м'язів стопи після введення ботулінічного нейротоксину серотипу А чи В *[див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

Для надання додаткової підтримки ефективності, продемонстрованій на моделях тварин, було проведено попередній аналіз даних, отриманих із Центрів контролю і профілактики захворювань, з відкритого клінічного дослідження з розширеним доступом щодо лікування досліджуваних із підозрою або з підтвердженим ботулізмом, що отримували терапію ВАТ. Зі 148 пацієнтів, що лікувалися ВАТ протягом періоду аналізу, 109-ти поставили остаточний діагноз щодо підозрюваного або підтвердженого ботулізму, також ці 109 досліджуваних було включено до аналізу популяції. Середній час від початку симптомів ботулізму до лікування ВАТ становив 3,6 дня (діапазон: 0,25–38 днів). Ранній початок лікування (< 2 днів після появи симптомів) за допомогою ВАТ був пов'язаний із коротшою тривалістю госпіталізації, тривалістю перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) та тривалістю штучної вентиляції легенів (ШВЛ) порівняно з пізнім початком лікування [таблиця 8] та узгоджується з механізмом дії *[див. розділ «Клінічна фармакологія» (12.1)]*.

Таблиця 8 Резюме тривалості госпіталізації, тривалості перебування у ВРІТ та тривалості ШВЛ у пацієнтів ЦКЗ, що отримували ВАТ

	Час від появи симптомів до лікування	**Кількість пацієнтів (N)**	**Середня тривалість у днях (SD)**
Госпіталізація	≤ 2 днів	14	12,4 (9,28)
	> 2 днів	72	26,1 (26,37)
Перебування у ВРІТ	≤ 2 днів	13	9,2 (7,40)
	> 2 днів	70	15,8 (18,76)
ШВЛ	≤ 2 днів	9	11,6 (7,83)
	> 2 днів	41	23,4 (21,11)

15 ПОСИЛАННЯ

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

для документів «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21500700

16 ФОРМА ВИПУСКУ / УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

16.1 Форма випуску

BAT постачається або в 20 мл, або в 50 мл скляних флаконах, закоркованих бутилкаучуковою пробкою та обтиснених алюмінієвим ковпачком із пластиковою кришкою відкидного типу, у яких об'єм заповнення коливається від 10 до 22 мілілітрів на флакон. Кожен флакон, незалежно від розміру або об'єму наповнення, містить мінімальну кількість > 4500 Од антитоксину серотипу А, > 3300 Од антитоксину серотипу В, > 3000 Од антитоксину серотипу С, > 600 Од антитоксину серотипу D, > 5100 Од антитоксину серотипу Е, > 3000 Од антитоксину серотипу F та > 600 Од антитоксину серотипу G.

BAT не виробляється з натурального каучукового латексу.

Національний код лікарського засобу	Опис препарату
60492-0075-2	Флакон на 50 мл з однією дозою препарату.
60492-0075-3	Флакон на 20 мл з однією дозою препарату.

16.2 УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

- Зберігати в замороженому стані при температурі < -15 °C (< 5 °F) або нижче до використання.
- Один раз розморожений ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський) може зберігатися при температурі 2–8 °C (36–48 °F) максимум протягом 36 місяців, або 48 місяців із дати виготовлення, залежно від того, що настане першим. Не заморожувати повторно.
- Після того, як пробку флакона прокололи, якнайшвидше використайте вміст флакона для приготування крапельниці та її застосування.
- Флакони BAT призначені для одноразового використання та не містять консервантів. Утилізуйте будь-які невикористані залишки.

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Дивись затверджене FDA маркування для пацієнтів (Інформація для пацієнта).

- Проінформуйте пацієнтів про нижченаведене.
    - BAT одержують із плазми коней, тому він може містити такі інфекційні агенти, як віруси, що можуть спричинити захворювання.
    - Ризик передачі такими препаратами інфекційних агентів було зменшено завдяки скринінгу коней на предмет попереднього контакту з певними вірусами, тестуванню на наявність певних вірусних інфекцій та інактивації та/або видаленню певних вірусів під час виробництва.
    - Незважаючи на ці заходи, такі препарати все ще потенційно можуть передавати хвороби.
    - Існує також можливість того, що в таких продуктах можуть бути присутні невідомі інфекційні агенти.

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21508100 №2

- Проінформувати пацієнтів про те, що особи, які отримували попередню терапію протиотрутою/антитоксином, отриманими з коней, мають алергію на коней, страждають на астму або хворіють на сінну лихоманку (сезонні алергії), можуть мати підвищений ризик розвитку реакцій гіперчутливості та повинні застосовувати ВАТ тільки в тому разі, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик.
- Проконсультувати пацієнтів щодо можливого перешкоджання роботі безглюкозних систем вимірювання рівня цукру крові.
    - Мальтоза, що міститься в ВАТ, може заважати роботі деяких типів систем контролю рівня глюкози крові.
    - Пацієнти, що отримують ВАТ, повинні використовувати лише глюкозоспецифічні системи контролю рівня глюкози крові.
    - Таке перешкоджання роботі може призвести до помилково підвищених показників рівня глюкози, що, у свою чергу, може призвести до некомпенсованої гіпоглікемії або до неадекватного введення інсуліну, що призводить до розвитку небезпечної для життя гіпоглікемії.

ВАТ®, а також всі назви бренда, продукту, сервісів і функцій компанії Emergent BioSolutions Inc., логотипи та гасла є товарними знаками або зареєстрованими товарними знаками компанії Emergent BioSolutions Inc. або її дочірніх компанії в США або інших країнах. Усі права захищені.

Вироблено:

Emergent BioSolutions Canada Inc. 155 Innovation Drive

Winnipeg, Manitoba

Канада, R3T 5Y3 Ліцензія США № 2084

Міністерство охорони здоров'я України * м.Київ * Україна * Державне підприємство
ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
«УКРВАКЦИНА»
Ідентифікаційний код 21508100
№2

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

BAT®[ботулінічний антитоксин гептавалентний (A, B, C, D, E, F, G) – (кінський)]

Що таке ботулізм?

Ботулізм – це захворювання, яке спричиняє параліч м'язів токсином бактерії *Clostridium botulinum.*

Ботулізм може викликати нижченаведені стани.

- Двоїння в очах
- Затуманення зору
- Напівопускання повік
- Невиразність мови
- Утруднене ковтання
- Сухість у роті
- М'язова слабкість, що поширюється на все тіло
- Утруднене дихання

Ботулізм також може викликати параліч і смерть. Після того, як людина піддається дії токсину, проблеми можуть початися щонайменше через три години або щонайпізніше – через кілька днів. Одужання може вимагати тижнів або місяців. Протягом цього часу багато людей вимагають особливого догляду в лікарні.

Ефективність BAT була вивчена на тваринах із ботулізмом.

Що таке BAT?

BAT – це ботулінічний антитоксин, виготовлений із плазми коней. Він містить фрагменти антитіл, що нейтралізують токсини ботулізму. BAT може полегшити викликану ботулізмом недугу. Лікування BAT не призведе до зменшення паралічу, але може зменшити його тривалість та ступінь.

Хто повинен використовувати BAT?

Ваш лікар може надати вам BAT у випадку підозри, що ви зазнали дії токсину ботулізму. Для того, щоб зупинити прогресування захворювання, ви повинні якомога раніше почати лікування.

Якщо переваги не перевищують ризиків, ви не повинні лікуватися BAT у випадку, якщо у вас в анамнезі є алергія на коней чи продукти кінської крові, астма чи сінна лихоманка (сезонні алергії).

Як ви отримаєте BAT?

BAT вводиться у вигляді внутрішньовенної ін'єкції. Дозу BAT визначить ваш лікар. Для введення може знадобитися декілька годин. Те, чи потрібна вам ще одна ін'єкція, буде вирішувати ваш лікар.

Які можливі або досить імовірні побічні ефекти BAT?

Найпоширенішими побічними ефектами BAT є:

Міністерство охорони здоров'я України • м.Київ • Державне підприємство ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА» Ідентифікаційний код 21506100

- Головний біль
- Гарячка
- Висип
- Кропив'янка
- Озноб
- Нудота
- Набряки

Деяких людей може почати морозити, можуть виникати труднощі з диханням і швидке підвищення температури тіла протягом перших 20–60 хвилин після отримання BAT. Ці реакції можуть бути контрольовані вашим лікарем.

BAT може викликати алергічні реакції. Скажіть своєму лікарю або негайно відвідайте відділ невідкладної допомоги, якщо у вас з'явилось утруднене дихання, набряк язика чи губ або дуже швидке серцебиттям, оскільки все це може бути ознаками серйозної алергічної реакції.

Повідомте своєму лікареві, якщо у вас з'явилися болі в суглобах та спині, лихоманка та висипання протягом від одного до трьох тижнів після лікування BAT. Це можуть бути ознаки «сироваткової хвороби», які можуть тривати протягом кількох тижнів. Ваш лікар може призначити вам лікування сироваткової хвороби.

Поговоріть зі своїм лікарем про будь-які побічні ефекти, що вас турбують. Ви можете попросити свого лікаря надати додаткову інформацію про препарат, яка доступна для медичних працівників.

Що ще потрібно знати про BAT?

BAT виготовляється з плазми крові коней. Проводиться ретельний скринінг коней та очищення плазми, але, незважаючи на це, існує невеликий ризик передачі вам вірусної інфекції. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у вас є будь-які симптоми, що вас турбують.

Ви можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо до компанії Emergent BioSolutions Canada Inc. за номером 1-800-768-2304 або до служби медичного моніторингу безпеки препаратів FDA за номером 1-800-FDA-1088.

BAT®, а також всі назви бренда, продукту, сервісів і функцій компанії Emergent BioSolutions Inc. , логотипи та гасла є товарними знаками або зареєстрованими товарними знаками компанії Emergent BioSolutions Inc. або її дочірніх компанії в США чи інших країнах. Усі права захищені.

Вироблено:

«Emergent BioSolutions Canada Inc.
155 Innovation Drive
Winnipeg, Manitoba
Канада, R3T 5Y3

Ліцензія США № 2084

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ	До реєстраційного посвідчення № UA/17302/01/01 від 14.03.2019

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BAT® safely and effectively. See full prescribing information for BAT®.

BAT®, [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine)]
Sterile Solution for Injection
Initial U.S. Approval: 2013

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Dosage and Administration, Preparation (2.2) [09/2016]

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

BAT [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine)] is a mixture of immune globulin fragments indicated for the treatment of symptomatic botulism following documented or suspected exposure to botulinum neurotoxin serotypes A, B, C, D, E, F, or G in adults and pediatric patients.

The effectiveness of BAT is based solely on efficacy studies conducted in animal models of botulism.

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

For intravenous use only.

Administer BAT by slow intravenous infusion after dilution 1:10 in normal saline at the dose recommended in the following table.

Patient Group	Dose	Starting Infusion Rate (first 30 minutes)	Incremental Infusion Rate If Tolerated (every 30 minutes)	Maximum Infusion Rate
Adults (≥ 17 years)	One vial	0.5 mL/min	Double the rate	2 mL/min
Pediatric (1 year to <17 years)	20 – 100% of adult dose	0.01 mL/kg/min Do not exceed the adult rate	0.01 mL/kg/min	0.03 mL/kg/min Do not exceed the adult rate
Infants (< 1 year)	10% of adult dose regardless of body weight	0.01 mL/kg/min	0.01 mL/kg/min	0.03 mL/kg/min

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Each single-use vial contains a minimum potency of:

- 4,500 Units (U) for serotype A antitoxin,
- 3,300 U for serotype B antitoxin,
- 3,000 U for serotype C antitoxin,
- 600 U for serotype D antitoxin,
- 5,100 U for serotype E antitoxin,
- 3,000 U for serotype F antitoxin, and
- 600 U for serotype G antitoxin

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None.

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis. Prepare for monitoring and management of allergic reactions (5.1).
- Delayed allergic reactions (serum sickness). Patient monitoring is recommended (5.2).
- Infusion reactions. Monitor and slow or interrupt infusion and administer treatment based on the severity of the reaction (5.3).
- Interference with non-glucose specific blood sugar testing systems. Use glucose-specific testing systems (5.4).
- BAT is made from equine plasma and may contain infectious agents e.g. viruses (5.5).

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- The most common adverse reactions observed in ≥5 % of healthy volunteers in clinical trials were headache, nausea, pruritus, and urticaria (6.1).
- The most common adverse reactions reported in ≥1% of patients in a clinical study were pyrexia, rash, chills, nausea, and edema (6.1).
- One serious adverse reaction of hemodynamic instability was observed in one patient in the clinical study (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Emergent BioSolutions Canada Inc. at 1-800-768-2304 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Pediatric: Limited safety data is available in the pediatric population. Dosing in pediatric patients is based on Salisbury Rule (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 01/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage and Administration
2.2 Preparation
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Delayed Allergic Reactions (Serum Sickness)
5.3 Infusion Reactions
5.4 Interference with Blood Glucose Testing
5.5 Transmissible Infectious Agents
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
6.3 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.2 Animal Toxicology and Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BAT [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine)] is a mixture of immune globulin fragments indicated for the treatment of symptomatic botulism following documented or suspected exposure to botulinum neurotoxin serotypes A, B, C, D, E, F, or G in adults and pediatric patients.

The effectiveness of BAT is based on efficacy studies conducted in animal models of botulism.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

BAT is for intravenous use only.

2.1 Dosage and Administration

- Each vial of BAT contains a minimum potency for serotypes A, B, C, D, E, F, and G antitoxin *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*.
- For adult, pediatric, and infant patient groups, administer a dose of BAT according to Table 1. For details on pediatric dosing by body weight see Table 2.
- Administer all BAT doses after dilution 1:10 in normal saline by slow intravenous infusion according to the varying infusion rates in Table 1.
- Monitor vital signs throughout the infusion. If tolerated, the infusion rate can be increased incrementally up to the maximum infusion rate, and continued for the remainder of the administration. Decrease infusion rate if the patient develops discomfort or infusion-related adverse reactions.

Table 1 BAT Dosing Guide and Intravenous Infusion Rate

Patient Group	Dose	Starting Infusion Rate (first 30 minutes)	Incremental Infusion Rate if Tolerated (every 30 minutes)	Maximum Infusion Rate
Adults (≥ 17 years)	One vial	0.5 mL/min	Double the rate	2 mL/min
Pediatric (1 year to < 17 years)	20 – 100% of adult dose	0.01 mL/kg/min Do not exceed the adult rate.	0.01 mL/kg/min	0.03 mL/kg/min Do not exceed the adult rate
Infants (< 1 year)	10% of adult dose regardless of body weight	0.01 mL/kg/min	0.01 mL/kg/min	0.03 mL/kg/min

Calculate pediatric BAT dose by body weight according to Table 2.

Table 2 Pediatric Dosing Guide for BAT Based on Salisbury Rule (1 Year to < 17 Years)

Body Weight (kg)	Percent of Adult Dose* (%)
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

*Dosing guide is based on the Salisbury Rule (1):

- Body weight ≤ 30 kg: 2x weight (kg) = % adult dose to administer
- Body weight > 30 kg: weight (kg) + 30 = % adult dose to administer

Do not exceed 1 vial dose regardless of body weight.

** Minimum pediatric dose is 20% of adult dose. See Table 1 for infant dose.

2.2 Preparation

1. Bring vial to room temperature.
   - If frozen, thaw vial by placing in a refrigerator at 36 to 46 °F (2 to 8 °C) until the contents are thawed for approximately 14 hours.
   - Product can be thawed rapidly by placing at room temperature for one hour followed by a water bath at 98.6 °F (37 °C) until thawed.
   - Do not thaw this product in a microwave oven. Do not refreeze the vial.
2. Inspect vial to ensure there is no damage to the seal or vial. If damaged, discard the vial.
3. Do not shake the vial during preparation to avoid foaming.
4. Dilute 1:10 in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (saline) by adding BAT solution from the vial to the appropriate amount of saline in an IV bag. Do not use any other diluents. As the fill volume per vial varies by lot number (approximately 10 to 22 milliliters per vial), 90 to 200 milliliters of saline will be required. Withdraw the entire contents of the vial to obtain the total volume in the vial. If a partial vial is required (for pediatric dosing), the entire content of the vial should be withdrawn to ensure accurate calculation of the dosage [Table 2].
5. Visually inspect the product for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if the solution is turbid, cloudy, or contains particles other than a few translucent-to-white proteinaceous particulates.
6. Use an intravenous line with constant infusion pump. Use a 15 micron sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter.
7. BAT vials are for single use only and contain no preservative. Once punctured, use the vial contents to prepare the infusion bag and administer as soon as possible.
8. Discard any unused portion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BAT is a sterile solution of purified $F(ab')_2$ plus $F(ab')_2$-related immune globulin fragments derived from equine plasma, containing antitoxin activity to botulinum neurotoxins A, B, C, D, E, F, and G.

Each single-use vial, regardless of size or fill volume, contains a minimum antitoxin potency of:

- 4,500 U serotype A antitoxin,
- 3,300 U serotype B antitoxin,
- 3,000 U serotype C antitoxin,
- 600 U serotype D antitoxin,
- 5,100 U serotype E antitoxin,
- 3,000 U serotype F antitoxin, and
- 600 U serotype G antitoxin.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Severe hypersensitivity reactions, including anaphylactic and anaphylactoid reactions may occur following BAT administration. Patients who have had previous therapy with an equine-derived antivenom/antitoxin, with a history of hypersensitivity to horses, asthma, or hay fever are at a greater risk for developing severe hypersensitivity reactions to BAT. Administer BAT in a setting with appropriate equipment, medication, including epinephrine, and personnel trained in the management of hypersensitivity, anaphylaxis, and shock.

Monitor all patients for signs and symptoms of acute allergic reaction (e.g. urticaria, pruritus, erythema, angioedema, bronchospasm with wheezing or cough, stridor, laryngeal edema, hypotension, tachycardia) during and following the BAT infusion. In case of hypersensitivity reaction, discontinue BAT administration immediately and administer appropriate emergency care. Have immediately available medications such as epinephrine for emergency treatment of acute hypersensitivity reactions.

For patients at risk for hypersensitivity reaction, begin BAT administration at the lowest rate achievable (< 0.01 mL/min) and monitor.

5.2 Delayed Allergic Reactions (Serum Sickness)

Delayed allergic reactions (serum sickness e.g. fever, urticarial or maculopapular rash, myalgia, arthralgia, and lymphadenopathy) may occur following BAT administration, typically 10-21 days after infusion. Monitor patients for signs and symptoms of delayed allergic reaction.

If a delayed allergic reaction (serum sickness) is suspected, administer appropriate medical care.

5.3 Infusion Reactions

Chills, fever, headaches, nausea, and vomiting can be related to the rate of infusion. Arthralgia, myalgia and fatigue or vasovagal reactions may also develop. Carefully observe patients for the onset of these infusion reactions throughout the infusion period and immediately following an infusion.

Reduce the rate of infusion if the patient experiences infusion reactions and administer symptomatic therapy. If symptoms worsen, discontinue the infusion and administer appropriate medical care.

5.4 Interference with Blood Glucose Testing

The maltose contained in BAT can interfere with some types of blood glucose monitoring systems i.e. those based on glucose dehydrogenase pyrroloquinoline-quinone (GDH-PQQ) method. This can result in falsely elevated glucose readings and inappropriate administration of insulin, resulting in life-threatening hypoglycemia. Cases of true hypoglycemia may go untreated if the hypoglycemic state is masked by falsely elevated results *[see Drug Interactions (7)]*.

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА»

5.5 Transmissible Infectious Agents

Because BAT is made from equine plasma, it may carry the risk of transmitting infectious agents e.g. viruses. The equine plasma pools are screened for the presence of certain infectious agents and the manufacturing process for BAT includes measures to inactivate and remove certain viruses *[see Description (11)]*. Despite these measures, such products can still potentially transmit disease. No cases of transmission of viral diseases have been associated with the use of BAT.

Report all infections thought by a physician to have been transmitted by BAT to Emergent BioSolutions Canada Inc. at 1-800-768-2304. Discuss the risks and benefits of this product with the patient or their legal guardian before administering it to the patient *[see Patient Counseling Information (17)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions observed in ≥ 5 % of healthy volunteers in clinical trials were headache, nausea, pruritus, and urticaria.

The most common adverse reactions reported in ≥ 1% of patients in a clinical study were pyrexia, rash, chills, nausea, and edema.

The following serious adverse reactions are discussed in detail in other sections of the labeling:

- Hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Delayed allergic reactions/serum sickness *[see Warnings and Precautions(5.2)]*
- Infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In a randomized, double-blind, parallel arm trial conducted to evaluate the safety of BAT in healthy subjects, and to establish the pharmacokinetic profile of the seven botulinum antitoxin serotypes contained in BAT following intravenous (IV) administration, 40 subjects were randomized to receive either one (n=20) or two vials (n=20) of BAT.

In a second parallel arm, randomized, double-blind pharmacodynamic trial, 26 healthy subjects were randomized to receive either BAT in saline (n=16) or placebo (0.9% saline; n=10).

The most common adverse reactions in all healthy subjects were headache (9%), pruritus (5%), nausea (5%), and urticaria (5%). Other adverse reactions reported in less than 4% of subjects included pyrexia and throat discomfort. All reported adverse reactions were considered mild or moderate. No serious adverse reactions were reported. Two moderate acute allergic reactions that required premature termination of the infusion and treatment were reported. Reactions were predefined as mild if the subject was aware but could tolerate. Moderate reactions were predefined as discomfort enough to interfere with normal daily activity.

A total of 231 subjects with suspected or confirmed botulism were exposed to BAT in an open-label observational expanded access clinical study sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

The majority of adult (213/216) and pediatric (13/15) subjects received one dose of BAT. Three adult subjects were exposed to a second dose of BAT, and two pediatric subjects each received two infant doses (10% of the adult dose). The administration of a second dose varied from seven hours to one month after the first dose.

Safety data was actively collected from treating physicians by the CDC. However, no on-site safety monitoring was performed, and the CDC relied on follow-up information provided by the treating physicians to determine the reporting frequencies for adverse reactions. Of the 231 subjects receiving BAT, safety information was available for 228 subjects. Adverse reactions were reported in 10% of all subjects. The most common adverse reactions were pyrexia (4%), rash (2%), chills (1%), nausea (1%), and edema (1%). Other adverse reactions were reported in less than 1% of subjects. No subject experienced anaphylaxis. One subject experienced a serious adverse reaction of hemodynamic instability characterized by bradycardia, tachycardia, and asystole during BAT administration. One subject experienced mild serum sickness (< 1%) with myalgia, arthralgia, and dark urine twelve days after BAT administration.

PATIENT INFORMATION

BAT® [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine)]

What is botulism?

Botulism is a muscle-paralyzing disease caused by a toxin made by a bacterium called *Clostridium botulinum*.

Botulism can cause the following conditions:

- Double vision,
- Blurred vision,
- Drooping eyelids,
- Slurred speech,
- Difficulty swallowing,
- Dry mouth,
- Muscle weakness that spreads through the body,
- Difficulty breathing.

Botulism can also cause paralysis and death. After a person is exposed to the toxin, problems can start as early as three hours or as late as a few days. It can take weeks or months to get better. During that time, many people need special care in the hospital.

The effectiveness of BAT has been studied in animals with botulism.

What is BAT?

BAT is a botulism antitoxin made from the plasma of horses. It contains antibody fragments which can neutralize botulism toxins. BAT may make the illness from botulism less severe. Treatment with BAT will not reverse the paralysis, but may decrease the duration and extent of paralysis.

Who should use BAT?

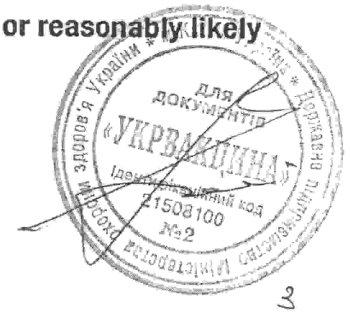
Your doctor may give you BAT if they suspect that you have been exposed to botulism toxin. You should get the treatment as quickly as possible to stop the progression of the illness.

Unless the benefits outweigh the risks, you should not receive BAT if you have a known history of allergies to horses or horse blood products, asthma or hay fever (seasonal allergies).

How will you receive BAT?

BAT is given as an injection into your vein. Your doctor will determine the dose of BAT. The treatment may take several hours to administer. Your doctor will decide if you need more than one injection.

What are the possible or reasonably likely side effects of BAT?



The most common side effects of BAT are:

- Headache
- Fever
- Rash
- Hives
- Chills
- Nausea
- Swelling

Some people have a chilly feeling, difficulty breathing, and have a quick rise in body temperature within the first 20 to 60 minutes after getting BAT. This can be managed by your doctor.

BAT can cause allergic reactions. Tell your doctor or go to the emergency department right away if you have trouble breathing, swelling of your tongue or lips, or a very fast heart rate because this can be signs of a serious allergic reaction.

Tell your doctor if you get pains in your joints and back, fever, and a rash within one to three weeks after getting BAT. These can be signs of "serum sickness" and can last for a few weeks. Your doctor can give you medicine to help with serum sickness.

Talk to your doctor about any side effects that concern you. You can ask your doctor for additional prescribing information that is available to healthcare professionals.

What other information do you need to know about BAT?

BAT is made from horse plasma. The horses are carefully screened and the plasma is carefully cleaned, but there is a small risk that it may give you a virus. Talk to your doctor if you have any symptoms that concern you.

You may report side effects directly to Emergent BioSolutions Canada Inc. at 1-800-768-2304 or to the FDA's MedWatch reporting system at 1-800-FDA-1088.

BAT® and any and all Emergent BioSolutions Inc. brand, product, service and feature names, logos and slogans are trademarks or registered trademarks of Emergent BioSolutions Inc. or its subsidiaries in the United States or other countries. All rights reserved.

Manufactured By:

Emergent BioSolutions Canada Inc.
Winnipeg, Manitoba
Canada, R3T 5Y3
U.S. License No. 2084

P/N 1002856

Table 3 Summary of Adverse Drug Reactions (ADR) Reported in Subjects that Received BAT through the CDC Expanded Access Clinical Study

System Organ Class	Preferred Term	Overall (N=228)		
		No. of Events	No. of Subjects	% of Subjects
ALL BODY SYSTEM	OVERALL	37	23	10.1
Cardiac disorders	Cardiac arrest	1	1	0.4
	Bradycardia	1	1	0.4
	Tachycardia	1	1	0.4
Gastrointestinal disorders	Vomiting	1	1	0.4
	Nausea	2	2	0.9
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	9	9	3.9
	Chest discomfort	1	1	0.4
	Edema	2	2	0.9
	Chills	3	3	1.3
	Feeling jittery	1	1	0.4
Immune system disorders	Serum Sickness	1	1	0.4
Investigations	Blood pressure increased	1	1	0.4
	White blood cell count increased	1	1	0.4
Psychiatric disorders	Agitation	1	1	0.4
	Anxiety	1	1	0.4
Renal and urinary disorders	Urinary retention	1	1	0.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Bronchospasm	1	1	0.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	1	1	0.4
	Hyperhidrosis	1	1	0.4
	Rash	4	4	1.8
Vascular disorders	Hemodynamic instability	1	1	0.4
	Hypotension	1	1	0.4

All adverse reactions were classified according to MedDRA Version 15.0 and are ranked according to medical significance within a given SOC.

6.2 Postmarketing Experience

The following hypersensitivity/allergic reactions have been reported in patients treated with BAT:

- Anaphylactic shock
- Angioedema
- Urticaria

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. All subjects from the two clinical trials were tested for immunogenicity against BAT at baseline and at the end of the studies (Day 28) using a validated assay. Eleven subjects seroconverted during the course of the two trials. One subject from each clinical trial experienced a moderate allergic reaction during the administration of BAT. Both subjects were negative for anti-BAT antibodies at baseline and at the end of their respective studies. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to BAT with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

Drug Laboratory Interactions: Blood Glucose Testing

BAT contains maltose which can interfere with certain types of blood glucose monitoring systems *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. Only test systems that are glucose-specific should be used in patients receiving BAT. This interference can result in falsely elevated glucose readings that can lead to untreated hypoglycemia or to inappropriate insulin administration, resulting in life-threatening hypoglycemia.

The product information of the blood glucose testing system, including that of the test strips, should be carefully reviewed to determine if the system is appropriate for use with maltose-containing parenteral systems. If any uncertainty exists, contact the manufacturer of the testing system to determine if the system is appropriate for use with maltose-containing parenteral products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no human or animal data to establish the presence or absence of BAT associated risk.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data to assess the presence or absence of BAT in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production/excretion.

Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for BAT and any potential adverse effects on the breastfed child from BAT or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The effectiveness of BAT has not been established in pediatric patients. Limited pediatric safety data are available.

Fifteen pediatric subjects (age 10 days to 17 years; including 1 newborn, 3 infants and toddlers, 4 children and 7 adolescents) received BAT under the CDC expanded access clinical study. A 3-year old subject and an infant received two infant doses, and 13 pediatric subjects received one pediatric dose according to Salisbury Rule [Table 2].

Two adverse reactions were reported in two pediatric subjects. One subject experienced an adverse reaction of pyrexia following infusion of BAT, while the other subject experienced a serious adverse reaction of hemodynamic instability characterized by tachycardia, bradycardia, and asystole during infusion of BAT.

Dosing in pediatric patients is based on Salisbury Rule.

8.5 Geriatric Use

The safety, pharmacokinetics, and effectiveness of BAT have not been established in geriatric subjects.

Thirty six geriatric subjects received BAT under the CDC expanded access clinical study. One geriatric subject experienced rash as an adverse reaction following infusion of BAT.

11 DESCRIPTION

BAT [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine)] is a sterile solution of $F(ab')_2$ and $F(ab')_2$-related antibody fragments prepared from plasma obtained from horses that have been immunized with a specific serotype of botulinum toxoid and toxin. To obtain the final heptavalent product, the seven antitoxin serotypes are blended. BAT is supplied in either a 20 or 50 milliliter vial size, with a fill volume ranging from 10 to 22 milliliters per vial. BAT is administered intravenously.

The manufacturing process for each antitoxin type includes cation-exchange chromatography to purify the immune globulin fraction, digestion with pepsin to produce $F(ab')_2$ plus $F(ab')_2$-related immune globulin fragments, anion exchange chromatography to remove the pepsin as well as other impurities and filtration. In addition, the manufacturing process includes two viral inactivation/removal steps; solvent/detergent (S/D) treatment and virus filtration [Table 4].

The S/D treatment step is effective at inactivating known lipid-enveloped viruses such as equine encephalitis, equine arteritis, West Nile virus, equine infectious anemia, equine herpes virus, rabies, and equine influenza. The BAT manufacturing process also includes a robust filtration step that is effective in reducing the levels of some lipid-enveloped viruses (listed above) as well as non-enveloped viruses including equine rhinovirus, equine adenoviruses and adeno-associated viruses, and equine parvovirus.

Table 4 Viral Clearance Capacity of the BAT Process

	Enveloped					Non-enveloped		
Genome	RNA	RNA	RNA	DNA	RNA	DNA	DNA	RNA
Virus	XmuLV	WNV	BVDV	PRV	PI3	Ad2	Porcine Parvovirus	EMC
Family	Retro	Flavi	Flavi	Herpes	Paramyxo	Adeno	Parvo	Picorna
Size (nm)	80-110	40-70	50-70	150-200	100-200	70-90	18-24	25-30
Nanofiltration (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
Total Reduction (log_{10})	≥ 7.0	≥ 7.2	≥ 4.5	≥ 5.1	≥ 5.5	≥ 4.7	4.5	≥ 4.5

XMuLV: Xenotropic Murine Leukemia Virus; specific model for equine infectious anemia, and a model for lipid-enveloped RNA viruses of similar size, such as vesicular stomatitis virus (Rhabdo family).

WNV: West Nile Virus; relevant virus, and specific model for lipid-enveloped RNA viruses, including the arboviruses, which contains both Flaviviidae and Togaviridae and includes equine encephalitis viruses (Toga family) and equine viral arteritis (Arteri family, formerly a Toga virus).

BVDV: Bovine Viral Diarrhea Virus; relevant virus, and specific model for lipid-enveloped RNA viruses, including the arboviruses, which contains both Flaviviidae and Togaviridae and includes equine encephalitis viruses (Toga family) and equine viral arteritis (Arteri family, formerly a Toga virus).

PRV: Pseudorabies Virus; specific model for equine herpes viruses and non-specific model for lipid-enveloped viruses.

PI3: Parainfluenza III Virus; model for lipid enveloped RNA viruses, and viruses of the similar family, orthomyxo, which includes equine influenza virus.

Ad2: Adenovirus; specific model for equine adenovirus.

EMC: Encephalomyocarditis Virus; specific model for equine parvovirus and adeno-associated virus, non-specific model for small lipid and non-lipid enveloped viruses.

n.t. – not tested

BAT is formulated with 10% maltose and 0.03% polysorbate 80. The formulated bulk material contains approximately 3-7 g% (30-70 milligrams/milliliter) protein.

The product potency is expressed in units based on the mouse neutralization assay (MNA). Each unit of BAT is designed to neutralize 10,000 mouse intraperitoneal lethal dose 50% units ($MIPLD_{50}$) of botulinum neurotoxin for serotype A, B, C, D, F, and G and 1,000 $MIPLD_{50}$ of serotype E.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of BAT is through passive immunization with equine polyclonal antibody fragments (primarily $F(ab')_2$ and Fab) against botulinum neurotoxin (BoNT) A, B, C, D, E, F, and G. In the circulation the polyclonal antibody fragments bind to free BoNT. This prevents the BoNT from interacting with ganglioside anchorage sites and protein receptors on the cholinergic nerve endings. In turn this prevents BoNT internalization into the target cells. The antibody/antigen complexes are then cleared from the circulation by the organs involved in processing immune complexes.

Experimental evidence concerning the amount of circulating antitoxin needed to counteract BoNT intoxication is not fully documented. The outcome of treatment depends, as it does with other comparable conditions, largely on the time interval elapsing after the onset of symptoms and antitoxin administration.

12.2 Pharmacodynamics

A proof-of-concept clinical dose-response trial was conducted using the extensor digitorum brevis (EDB) muscle of the foot as a model for measuring muscle paralysis after exposure to botulism toxin. In this model, BAT prevented subjects from experiencing a decrease in muscle function after exposure to botulinum neurotoxin (BoNT) serotypes A and B. Subjects treated with placebo (n=10) demonstrated a loss of greater than 50% EDB muscle function within 3 days of exposure to BoNT serotypes A and B. In the BAT arm of the trial (n=16), EDB muscle function was stable over time indicating that BAT was effective in preserving muscle function for up to 28 days following exposure to both BoNT serotype A and B.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of the seven botulism antitoxin serotypes was determined in healthy human subjects following IV administration of either one (n=20) or two vials (n=20) of BAT. The various PK parameters are summarized in Table 5.

The PK parameters varied based upon the antitoxin serotype measured. Antitoxin serotypes D and E had the shortest half-lives. While antitoxin serotype B and C had the longest half-lives. The $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} values increased in a dose proportional fashion as the BAT dose increased from one to two vials. In addition, mean clearance values appeared to be similar between both treatment groups for the seven antitoxin serotypes, suggesting dose linearity of BAT over the dose range studied.

Table 5 Pharmacokinetic Parameters (Mean) for Antitoxin Serotypes A Through G in Humans Following Intravenous Administration of either One or Two Vials of BAT

Antitoxin Serotype	Treatment Group	$AUC_{0-\infty}$ (U*hr/mL)	C_{max} (U/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (mL/hr)	V_d (mL)
A	1 Vial	26.00	2.69	8.64	293	3637
	2 Vials	56.09	6.23	10.20	285	3993
B	1 Vial	29.30	1.90	34.20	196	9607
	2 Vials	62.55	4.28	57.10	181	14865
C	1 Vial	37.34	2.26	29.60	144	6066
	2 Vials	86.25	4.89	45.60	127	8486
D	1 Vial	7.62	0.81	7.51	137	1465
	2 Vials	14.83	1.60	7.77	151	1653
E	1 Vial	7.16	0.94	7.75	1250	14172
	2 Vials	15.66	1.75	7.32	1110	11596
F	1 Vial	31.40	2.37	14.10	169	3413
	2 Vials	63.19	4.29	18.20	168	4334
G	1 Vial	7.05	0.59	11.70	149	2372
	2 Vials	14.66	1.19	14.70	144	3063

AUC = Area Under the Concentration Curve; Cl = Clearance; C_{max} = Maximum Serum Concentration; BAT = Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine); $t_{1/2}$ = Half-life; T_{max} = Time to Maximum Serum Concentration; U = Unit; V_d = Volume of Distribution.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

Toxicological studies were not conducted for BAT or its components.

The evaluation of new treatment options for botulism using controlled human trials is unethical and infeasible. Therefore the effectiveness of BAT for treatment of botulism is based on well controlled efficacy studies conducted in guinea pigs and rhesus macaques.

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ «УКРВАКЦИНА»

Guinea Pig

In a controlled therapeutic efficacy study, guinea pigs were intoxicated with various BoNT serotypes (A, B, C, D, E, F or G) at a dose of 1.5x guinea pig intramuscular lethal dose 50% units ($GPIMLD_{50}$) via intramuscular injection into the right hind limb. The animals were then treated with either placebo control or 1x scaled human dose of BAT (weight/weight based on an average human body weight of 70 kilograms), after the onset of moderate clinical signs of botulism (right hind limb weakness, salivation, lacrimation, weak limbs and noticeable changes in breathing rate or pattern). Treatment with BAT resulted in a statistically significant improvement in the survival rate of animals across all of the serotypes tested [Table 6].

Table 6 Summary of Guinea Pig Survival Data from BAT Therapeutic Efficacy Study

Neurotoxin Serotype	Treatment Group	Survival Rate (%)	Two-sided Fisher's Exact Test (p-value)
A	1x BAT	34/34 (100%)	p<0.0001
	Placebo Control	0/34 (0%)	
B	1x BAT	34/34 (100%)	p<0.0001
	Placebo Control	1/34 (3%)	
C	1x BAT	33/34 (97%)	p<0.0001
	Placebo Control	4/34 (12%)	
D	1x BAT	33/34 (97%)	p<0.0001
	Placebo Control	5/34 (15%)	
E	1x BAT	34/34 (100%)	p<0.0001
	Placebo Control	0/34 (0%)	
F	1x BAT	34/34 (100%)	p<0.0001
	Placebo Control	4/34 (12%)	
G	1x BAT	34/34 (100%)	p<0.0001
	Placebo Control	17/34 (50%)	

BAT = Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine).

Nonhuman Primate

In a controlled therapeutic efficacy study, rhesus macaques were intoxicated with BoNT serotype A delivered intravenously at a dose of 1.7x nonhuman primate intravenous lethal dose 50% ($NHPLD_{50}$) units per kilogram of body weight. The animals were then treated with either placebo control or 1x scaled human dose of BAT (weight/weight based on an average human body weight of 70 kilograms), after the onset of clinical signs of botulism (ptosis, muscular weakness, or respiratory distress). Treatment with BAT resulted in a statistically significant improvement in the survival rate [Table 7].

Table 7 Summary of Rhesus macaque Survival Data from BAT Therapeutic Efficacy Study

Treatment Group	Survival Rate (%)	Two-sided Fisher's Exact Test (p-value)
1x BAT	14/30 (47%)	p<0.0001
Placebo Control	0/30 (0%)	

BAT = Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine).

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of BAT is based on efficacy studies demonstrating a survival benefit in animal models of botulism *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. The safety has been tested in healthy adults and patients with suspected botulism who were treated with BAT under an expanded access clinical study.

The pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety profiles of BAT have been evaluated in two clinical studies. In these clinical studies, BAT was shown to have an acceptable safety profile when one or two vials of BAT were administered intravenously to healthy subjects.

In a randomized, single-center, double-blind trial the pharmacokinetics and safety of BAT was evaluated in 40 healthy subjects receiving either one (n = 20) or two (n = 20) vials of BAT by IV infusion. Serum BAT levels were measured in the subjects using the Mouse Neutralization Assay (MNA) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In a randomized single center, double-blind trial the pharmacodynamics and safety of BAT was evaluated in 26 healthy subjects receiving either a single vial of BAT (n=16) or placebo (n=10) by IV infusion. The effects of BAT in preventing paralysis of the EDB foot muscle following administration of botulinum neurotoxin serotype A or B was determined *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

To provide additional support for the efficacy demonstrated in the animal models, a preliminary analysis of data from a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) open-label, observational expanded access clinical study for the treatment of subjects with suspected or confirmed botulism with BAT was conducted. Across the 148 subjects treated with BAT in the period analyzed, 109 subjects had a final discharge diagnosis of suspected or confirmed botulism and were included in the analysis population. The median time from the onset of botulism symptoms to treatment with BAT was 3.6 days (range: 0.25 – 38 days). Early treatment (≤ 2 days after onset of symptoms) with BAT was associated with a shorter length of hospitalization, duration in intensive care unit (ICU) and duration of mechanical ventilation compared to later treatment [Table 8] and is consistent with the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

Table 8 Summary of Duration of Hospitalization, ICU Stay and Mechanical Ventilation for CDC Patients Treated with BAT

	Time from Symptoms to Treatment	Number of Patients (N)	Mean Duration in Days (SD)
Hospitalization	≤ 2 Days	14	12.4 (9.28)
	> 2 Days	72	26.1 (26.37)
ICU Stay	≤ 2 Days	13	9.2 (7.40)
	> 2 Days	70	15.8 (18.76)
Mechanical Ventilation	≤ 2 Days	9	11.6 (7.83)
	> 2 Days	41	23.4 (21.11)

15 REFERENCES

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BAT is supplied in either 20 milliliter or 50 milliliter glass vials seated with a butyl rubber stopper and an aluminum seal with a plastic flip-top cap, with a fill volume ranging from 10 to 22 milliliters per vial. Each vial, regardless of size or fill volume contains a minimum potency of > 4,500 U serotype A antitoxin, > 3,300 U serotype B antitoxin, > 3000 U serotype C antitoxin, > 600 U serotype D antitoxin, > 5,100 U serotype E antitoxin, > 3,000 U serotype F antitoxin, and > 600 U serotype G antitoxin.

BAT is not made with natural rubber latex.

NDC Number	Product Description
60492-0075-2	A 50 milliliter single dose vial.
60492-0075-3	A 20 milliliter single dose vial.

16.2 Storage and Handling

- Store frozen at or below ≤5°F (≤ -15°C) until used.
- Once thawed, Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine) may be stored at 2-8°C (36-48°F) for a maximum of 36 months or until 48 months from the date of manufacture, whichever comes first. Do not refreeze.
- Once punctured, use the vial contents to prepare the infusion bag and administer as soon as possible.
- BAT vials are for single use only and contain no preservative. Discard any unused portion.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Inform patients of the following:
  - BAT is prepared from equine plasma and may contain infectious agents such as viruses that can cause disease.
  - The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening the horses for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current viral infections, and by inactivating and/or removing certain viruses during manufacturing.
  - Despite these measures, such products can still potentially transmit disease.
  - There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products.
- Inform patients that persons who have received previous therapy with an equine-derived antivenom/antitoxin, have known allergies to horses, have asthma or get hay fever (seasonal allergies) may be at increased risk of hypersensitivity reactions and should only receive BAT if the benefits outweigh the risks.
- Advise patients about the potential interference with non-glucose specific monitoring systems.
  - The maltose contained in BAT can interfere with some types of blood glucose monitoring systems.
  - Only testing systems that are glucose-specific should be used in patients receiving BAT.
  - This interference can result in falsely elevated glucose readings that can lead to untreated hypoglycemia or to inappropriate insulin administration, resulting in life-threatening hypoglycemia.

BAT® and any and all Emergent BioSolutions Inc. brand, product, service and feature names, logos and slogans are trademarks or registered trademarks of Emergent BioSolutions Inc. or its subsidiaries in the United States or other countries. All rights reserved.

Manufactured By:
Emergent BioSolutions Canada Inc.
Winnipeg, Manitoba
Canada, R3T 5Y3
U.S. License No. 2084

P/N 1002856