

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

BAT[®]

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

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

“KANADSKÝ ÚSTAV ZDRAVÍ POVOLIL PRODEJ TÉTO NOVÉ LÉČIVÉ LÁTKY K POUŽITÍ V RÁMCI Extraordinary Use New Drugs PŘI PROKÁZANÉ NEBO PŘEDPOKLÁDANÉ EXPOZICI BOTULINOVÉMU NEUROTOXINU SÉROTYPU A, B, C, D, E, F, nebo G

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Cesta podání	Léková forma / Síla	Klinicky významné pomocné látky
Intravenózní	Sterilní injekční roztok. Každá jednorázová lahvička obsahuje minimální sílu: • 4 500 U antitoxinu sérotypu A, • 3 300 U antitoxinu sérotypu B, • 3 000 U antitoxinu sérotypu C, • 600 U antitoxinu sérotypu D, • 5 100 U antitoxinu sérotypu E, • 3 000 U antitoxinu sérotypu F a • 600 U antitoxinu sérotypu G.	10 % maltóza 0,03 % polysorbát 80

POPIS

BAT[®] [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine)] je sterilní roztok F(ab')₂ a F(ab')₂ příbuzných fragmentů protilátek připravených z plazmy získané od koní, kteří byli imunizováni specifickým sérotypem anatoxinu botulinu a botulotoxinu. K získání konečného heptavalentního produktu se smíchá sedm sérotypů antitoxinu. BAT se dodává v lahvičkách po 50 ml. Podává se intravenózně.

Výrobní proces pro každý typ antitoxinu zahrnuje kationtovou výměnnou chromatografii k pročištění imunoglobulinové frakce, štěpení pepsinem za vzniku F(ab')₂ a F(ab')₂

příbuzných imunoglobulinových fragmentů, aniontovou výměnnou chromatografií k odstranění pepsinu a dalších nečistot a filtraci. Kromě toho výrobní proces zahrnuje dva kroky virové inaktivace/odstranění viru: ošetření rozpouštědlem/detergentem (S/D) a filtraci viru (Tabulka 5).

Krok ošetření S/D je účinný při inaktivaci známých virů obalených lipidy, jako je koňská encefalitida, koňská arteritida, západonilský virus, koňská infekční anémie, koňský herpes virus, vzteklna a koňská chřipka. Výrobní proces BAT zahrnuje také krok důkladné filtrace virů, který odstraňuje viry na základě jejich velikosti. Krok filtrace virů je tak účinný pro všechny výše uvedené viry, tak i menší neobalené viry včetně koňského rhinoviru, koňských adenovirů, adeno-asociovaných virů a koňského parvoviru.

Účinnost přípravku je vyjádřena v jednotkách na základě myšího neutralizačního testu (MNA). Každá jednotka BAT je určena k neutralizaci 10 000 jednotek myší intraperitoneální 50% letální dávky (MIPLD50) neurotoxinu botulinu sérotypu A, B, C, D, F a G a 1000 MIPLD50 sérotypu E.

BAT obsahuje 10 % maltózy a 0,03 % polysorbátu 80. Sypký přípravek obsahuje přibližně 3 až 7 g% [30 až 70 miligramů/mililitr (mg/ml)] proteinu.

INDIKACE A KLINICKÉ POUŽITÍ

BAT je směs imunoglobulinových fragmentů indikovaná k léčbě symptomatického botulismu po prokázané nebo předpokládané expozici botulinovému neurotoxinu sérotypu A, B, C, D, E, F nebo G u dospělých a dětí.

Účinnost přípravku BAT je založena na studiích účinnosti prokazujících přínos pro přežití na zvířecích modelech botulismu.

Geriatrická populace: Údaje nejsou k dispozici.

Pediatrická populace:

Účinnost přípravku BAT nebyla u pediatrické populace stanovena. K dispozici je pouze omezené množství údajů o bezpečnosti u dětí (další informace viz **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ, Speciální populace, Pediatrická populace**).

KONTRAINDIKACE

Pokud je použití přípravku BAT indikováno po expozici botulinovému neurotoxinu, neexistuje žádná kontraindikace.

Pacienti, kteří byli v minulosti léčeni protijedem/antitoxinem koňského původu, mají známé alergie na koně, trpí astmatem nebo sennou rýmou (sezónní alergie), mohou být vystaveni zvýšenému riziku reakcí přecitlivělosti a měli by dostat BAT pouze v případě, že přínosy převažují nad riziky. Pacienti by poté měli být pečlivě monitorováni s resuscitačními prostředky na dosah, během podávání a po něm, viz **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ**.

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ

Závažná upozornění a opatření

- Nutná příprava na sledování a léčbu reakcí přecitlivělosti, infuzních reakcí nebo alergických reakcí pozdního typu (sérová nemoc)
- BAT je připravován z koňské plazmy, a proto může představovat riziko přenosu infekčních agens (viz sekce Přenos infekčních agens)

Přecitlivělost

Po podání přípravku BAT se mohou objevit závažné reakce přecitlivělosti, včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí. Pacienti, kteří byli v minulosti léčeni protijedem/antitoxinem koňského původu, pacienti s anamnézou přecitlivělosti na koně, s astmatem nebo sennou rýmou, jsou vystaveni většímu riziku vzniku závažných reakcí přecitlivělosti na BAT. Přípravek BAT podávejte v prostředí s vhodným vybavením, léčivy (včetně adrenalinu) a personálem vyškoleným ke zvládnutí reakcí z přecitlivělosti, anafylaxe a šoku.

Během infuze přípravku BAT a po ní sledujte všechny pacienty pro možné známky a příznaky akutní alergické reakce (např. kopřivka, pruritus, erytém, angioedém, bronchospasmus s pískoty a kašlem, stridor, otok hrtanu, hypotenze, tachykardie). V případě reakce z přecitlivělosti podávání BAT okamžitě přerušte a poskytněte odpovídající první pomoc. Pro okamžitou léčbu akutní reakce přecitlivělosti byste měli mít k dispozici odpovídající léčivé přípravky (adrenalin).

U pacientů s rizikem reakce z přecitlivělosti zahajte podávání přípravku BAT nejnížší možnou rychlostí (< 0,01 ml/min) a monitorujte.

Alergická reakce pozdního typu (sérová nemoc)

Po podání přípravku BAT, typicky 10-21 dní po podání, se může objevit alergická reakce pozdního typu (sérová nemoc, např. horečka, kopřivka nebo makulopapulární vyrážka, myalgie, artralgie a lymfadenopatie). U pacientů sledujte známky a příznaky alergické reakce pozdního typu.

Při podezření na alergickou reakci pozdního typu (sérová nemoc) poskytněte vhodnou lékařskou péči.

Bezpečnostní opatření pro rychlost infuze

S rychlostí infuze může souviset zimnice, horečka, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení. Mohou se objevit také artralgie, myalgie a únava nebo vazovagální reakce. Po celou dobu infuze, a také bezprostředně po ní, pacienty pečlivě monitorujte, jestli se tyto reakce neobjeví. Pokud se u pacienta objeví infuzní reakce, snižte rychlost infuze a podejte symptomatickou léčbu. Pokud se příznaky zhorší, přerušte infuzi a poskytněte odpovídající lékařskou péči.

Interference s testováním glykémie

Maltóza obsažená v BAT může interferovat s některými typy systémů pro monitoring glykémie, např. systémy založenými na pyrrochinolin-chinonové glukózo-dehydrogenázové (GDH-PQQ) metodě. To může mít za následek falešně zvýšené hodnoty glukózy a nevhodné podání inzulínu, což může vést k život ohrožující hypoglykémii.

Případy skutečné hypoglykémie mohou zůstat neléčeny, pokud je hypoglykemický stav maskován falešně zvýšenými výsledky.

Přenos infekčního agens

Protože se přípravek BAT vyrábí z koňské plazmy může s sebou nést riziko přenosu infekčního agens, např. viry. Koňská plazma je testována na přítomnost určitých infekčních agens a výrobní proces přípravku BAT zahrnuje opatření k inaktivaci a odstranění určitých virů (více informací viz **POPIS**).

Navzdory těmto opatřením mohou tyto produkty stále potenciálně přenášet nemoci. V souvislosti s používáním přípravku BAT nebyly zaznamenány žádné případy přenosu virových onemocnění.

Všechny infekce, o kterých se zdravotnický pracovník domnívá, že byly přeneseny přípravkem BAT, hlaste na Emergent BioSolutions, Canada Inc. at 1-800-768-2304 (phone) or 1-800-768-2281 (fax)

Speciální populace

Těhotné: Neexistují žádné údaje u lidí ani zvířat, které by prokázaly přítomnost nebo nepřítomnost rizika spojeného s přípravkem BAT během těhotenství.

Kojící: Není známo, zda se přípravek BAT vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se řada léčivých přípravků vylučuje do mateřského mléka, je třeba při podávání přípravku BAT kojícím matkám dbát zvýšené opatrnosti.

Pediatrická populace (<17 let): Účinnost přípravku BAT nebyla u dětských pacientů stanovena. K dispozici jsou jen omezené údaje o bezpečnosti (viz **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**).

Geriatrická populace (> 65 let): Bezpečnost, farmakokinetika a účinnost BAT nebyly studovány u geriatrických pacientů (viz **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**).

Monitorování a laboratorní testy:

Během infuze přípravku BAT a po ní sledujte životní funkce, zda se neobjeví známky a příznaky akutních alergických reakcí. V případě reakce z přecitlivělosti okamžitě přerušte podávání přípravku BAT a poskytněte odpovídající první pomoc. K dispozici mějte léčivé přípravky jako je adrenalin, pro nouzovou léčbu akutních reakcí z přecitlivělosti.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Přehled nežádoucích účinků léčiva

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u ≥ 5 % zdravých dobrovolníků v klinických studiích byly bolest hlavy, nevolnost, pruritus a kopřivka.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny u ≥ 1 % pacientů v klinické studii, byly horečka, vyrážka, zimnice, nevolnost a edém.

Následující závažné nežádoucí účinky jsou podrobně popsány v jiných částech označení:

- E** • Reakce z přecitlivělosti (viz **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ**)
- U** • Alergická reakce pozdního typu/sérová nemoc (viz **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A**
- N** **OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ**)
- D** • Reakce v souvislosti s podáváním infuze (viz **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ**
- PRO POUŽITÍ**)

Nežádoucí účinky v klinickém hodnocení

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi specifických podmínek, nemusí výskyt nežádoucích účinků pozorovaný v klinických studiích odrážet výskyt pozorovaný v praxi a neměl by být srovnáván s jejich výskytem v klinických studiích jiného léčiva. Informace o nežádoucích účincích léků z klinických hodnocení jsou užitečné pro identifikaci nežádoucích účinků souvisejících s léčivými přípravky a pro odhad četnosti.

Bezpečnost přípravku BAT byla testována u zdravých dospělých a pacientů s podezřením na botulismus, kteří byli léčeni přípravkem BAT v rámci klinické studie s rozšířeným přístupem.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že BAT má přijatelný bezpečnostní profil, pokud byla zdravým subjektům intravenózně podána jedna nebo dvě lahvičky přípravku BAT.

V randomizované, dvojitě zaslepené paralelní studii provedené za účelem vyhodnocení bezpečnosti BAT u zdravých osob a stanovení farmakokinetického profilu sedmi sérotypů antitoxinu botulinu obsažených v přípravku BAT po intravenózním podání bylo čtyřicet osob randomizováno k podání jedné (n=20) nebo dvou lahviček (n=20) přípravku BAT.

Ve druhém rameni paralelní randomizované, dvojitě zaslepené farmakodynamické studii bylo 26 zdravých osob randomizováno k podávání přípravku BAT ve fyziologickém roztoku (n=16) nebo placebo (0,9% fyziologický roztok; n=10).

Nejčastějšími nežádoucími účinky u všech zdravých subjektů byly bolest hlavy (9 %), pruritus (5 %), nevolnost (5 %) a kopřivka (5 %). Další nežádoucí účinky hlášené u méně než 4 % subjektů zahrnovaly horečku a nepříjemné pocity v krku. Všechny hlášené nežádoucí účinky byly hodnoceny jako mírné nebo středně závažné. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí reakce. Byly hlášeny dvě středně závažné akutní alergické reakce, které si vyžádaly předčasné ukončení infuze a léčby. Reakce byly předem definovány jako mírné, pokud si jich byl subjekt vědom, ale mohl je tolerovat. Středně závažné reakce byly předem definovány jako natolik nepříjemné, že narušovaly běžné denní činnosti.

V otevřené observační klinické studii s rozšířeným přístupem sponzorované Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) byl BAT podán celkem 231 osobám s podezřením na botulismus nebo potvrzeným botulismem.

Většina dospělých (213/216) a dětí (13/15) (ve věku od 10 dnů do 17 let; včetně 1 novorozence, 3 kojenců a batolat, 4 dětí a 7 dospívajících) dostalo jednu dávku přípravku BAT. Tři dospělí dostali druhou dávku přípravku BAT a dvě děti obdržely po dvou dávkách pro kojence (10 % dávky pro dospělé). K podání druhé dávky došlo od sedmi hodin do jednoho měsíce po první dávce.

CDC aktivně shromažďovala údaje o bezpečnosti od ošetřujících lékařů. Nebylo však prováděno žádné monitorování bezpečnosti na místě a CDC se při určování četnosti hlášení nežádoucích účinků spoléhalo na následné informace poskytnuté ošetřujícími lékaři. Z 231 subjektů, které dostávaly přípravek BAT, byly informace o bezpečnosti k dispozici u 228 subjektů. Nežádoucí reakce byly hlášeny u 10 % všech subjektů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly horečka (4 %), vyrážka (2 %), zimnice (1 %), nevolnost (1 %) a edém (1 %). Ostatní nežádoucí reakce byly hlášeny u méně než 1 % subjektů. U žádného subjektu se nevyskytla anafylaxe. U jednoho subjektu se během podávání přípravku BAT vyskytla závažná nežádoucí reakce hemodynamické nestability charakterizovaná bradykardií, tachykardií a asystolií. U jednoho subjektu se dvanáct dní po podání

BAT vyskytla mírná sérová nemoc (<1 %) s myalgií, artralgií a tmavou močí.

Zjištěná míra úmrtnosti byla 11/228 (4,8 %). Žádné z těchto úmrtí nebylo považováno za související s léčbou přípravkem BAT.

U dvou dětí byly hlášeny dva nežádoucí účinky. U jednoho dítěte se po infuzi BAT vyskytla nežádoucí reakce v podobě horečky, zatímco u druhého se během infuze BAT vyskytla závažná nežádoucí reakce hemodynamické nestability charakterizovaná tachykardií, bradykardií a asystolií.

Tricet šest geriatrických pacientů (> 65 let) dostalo přípravek BAT v rámci rozšířené klinické studie CDC. U jednoho se po infuzi BAT vyskytla vyrážka jako nežádoucí reakce.

Tabulka 1 Souhrn nežádoucích účinků (NÚ) léčivého přípravku BAT hlášených u subjektů, které léčivo dostaly v rámci klinické studie CDC s rozšířeným přístupem

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Celkem (N=228)		
		Počet událostí	Počet subjektů	% subjektů
VŠECHNY TĚLESNÉ SOUSTAVY	CELKEM	37	23	10,1
Srdeční poruchy	Zástava srdce	1	1	0,4
	Bradykardie	1	1	0,4
	Tachykardie	1	1	0,4
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	1	1	0,4
	Nevolnost	2	2	0,9
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Horečka	9	9	3,9
	Diskomfort na hrudi	1	1	0,4
	Edém	2	2	0,9
	Zimnice	3	3	1,3
	Pocit nervozity	1	1	0,4
Poruchy imunitního systému	Sérová nemoc	1	1	0,4
Laboratorní vyšetření	Zvýšený tlak krve	1	1	0,4
	Zvýšený počet bílých krvinek	1	1	0,4
Psychiatrické poruchy	Agitovanost	1	1	0,4
	Úzkost	1	1	0,4
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči	1	1	0,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus	1	1	0,4
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém	1	1	0,4
	Nadměrné pocení	1	1	0,4
	Vyrážka	4	4	1,8

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Celkem(N=228)		
		Počet událostí	Počet subjektů	% subjektů
Cévní poruchy	Hemodynamická nestabilita	1	1	0,4
	Hypotenze	1	1	0,4

Všechny nežádoucí účinky byly klasifikovány podle MedDRA verze 15.0 a jsou seřazeny podle lékařské závažnosti v rámci dané SOC (třídy orgánových systémů)

Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, existuje i zde možnost imunogenicity. Všechny subjekty ze dvou klinických studií byly testovány na imunogenicitu vůči přípravku BAT na začátku a na konci studií (28. den) pomocí validovaného testu. V průběhu obou studií došlo u jedenácti subjektů k sérokonverzi. U jednoho subjektu z každé klinické studie se během podávání přípravku BAT vyskytla středně těžká alergická reakce. U obou subjektů byly protilátky proti BAT negativní na počátku i na konci příslušných studií. Detekce tvorby protilátek je velmi závislá na citlivosti a specifčnosti testu. Kromě toho může být pozorovaný výskyt pozitivity protilátek (včetně neutralizačních protilátek) v testu ovlivněn několika faktory, včetně metodiky testu, manipulace se vzorky, načasování odběru vzorků, souběžných léků a základního onemocnění. Z těchto důvodů může být porovnání výskytu protilátek proti BAT s výskytem protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

Nežádoucí účinky po uvedení na trh

U pacientů léčených přípravkem BAT byly hlášeny hypersenzitivní/alergické reakce, včetně anafylaktického šoku.

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

LÉKOVÉ INTERAKCE

Interakce léčivo-léčivo

Interakce s jinými léčivy nebyly zjištěny.

Interakce léčivo-potravina

Interakce s potravinami nebyly zjištěny.

Interakce léčivo-léčivá rostlina

Interakce s léčivými rostlinami nebyly zjištěny.

Interakce léčivo-laboratorní vyšetření

Přípravek BAT obsahuje maltózu, která může interferovat s některými typy systémů pro monitorování hladiny glukózy v krvi. U pacientů, kteří dostávají přípravek BAT, by se měly používat pouze testovací systémy, které jsou specifické pro glukózu. Tato interference může vést k falešně zvýšeným hodnotám glykémie, které mohou vést k neléčené hypoglykémii nebo k nevhodnému podání inzulínu, což může mít za následek život ohrožující hypoglykémii.

Je třeba pečlivě prostudovat informace o výrobku systému pro testování hladiny glukózy v krvi, včetně informací o testovacích prouzcích, a zjistit, zda je systém vhodný pro použití s parenterálními systémy obsahujícími maltózu. V případě nejasností se obraťte na výrobce testovacího systému a zjistěte, zda je systém vhodný pro použití s parenterálními přípravky obsahujícími maltózu.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Dávkování

Přípravek BAT je určen pouze pro intravenózní použití.

Doporučené dávkování a úprava dávkování

Přípravek BAT je sterilní roztok purifikovaných F(ab')₂ a F(ab')₂ příbuzných fragmentů imunoglobulinů získaných z koňské plazmy, který má antitoxinovou aktivitu vůči botulinovým neurotoxinům A, B, C, D, E, F a G.

Každá jednorázová lahvička přípravku BAT obsahuje minimální účinnost antitoxinu pro sérotypy A, B, C, D, E, F a G. (viz **Souhrn údajů o přípravku**).

U skupin dospělých, dětí a kojenců podávejte dávku přípravku BAT intravenózně podle tabulky 2. Podrobnosti o dávkování u dětí podle tělesné hmotnosti viz Tabulka 3.

Všechny dávky přípravku BAT podávejte po naředění 1:10 ve fyziologickém roztoku pomalou intravenózní infuzí podle různých rychlostí infuze uvedených v Tabulce 2.

Po celou dobu infuze sledujte vitální funkce. Pokud je infuze tolerována, lze rychlost infuze postupně zvyšovat až na maximum a pokračovat v ní po zbytek podávání. Pokud se u pacienta objeví nepříjemné pocity nebo nežádoucí reakce související s infuzí, rychlost infuze snižte.

U pacientů s rizikem reakce přecitlivělosti zahajte podávání přípravku BAT nejnižší dosažitelnou rychlostí (< 0,01 ml/min) a monitorujte.

Skupina pacientů	Dávka	Počáteční rychlost infuze (prvních 30 minut)	Zvýšená rychlost infuze, je-li tolerována (každých 30 minut)	Maximální rychlost infuze
Dospělý (≥ 17 let)	jedna lahvička	0,5 ml/min	zdvojnásobení rychlosti	2 ml/min
Pediatrická populace (1 rok až < 17 let)	20 – 100 % dávky pro dospělé	0,01 ml/kg/min Nepřekračujte rychlost pro dospělé	0,01 ml/kg/min	0,03 ml/kg/min Nepřekračujte rychlost pro dospělé
Kojenci (< 1 rok)	10 % dávky pro dospělé bez ohledu na hmotnost	0,01 ml/kg/min	0,01 ml/kg/min	0,03 ml/kg/min

Tabulka 2 Pokyny pro dávkování a rychlost intravenózní infuze

Pediatrickou dávku přípravku BAT vypočítejte podle tělesné hmotnosti podle tabulky 3.

Tabulka 3 Pokyny pro dávkování přípravku BAT u pediatrických pacientů na základě Salisburyho pravidla (1 rok až <17 let).

Tělesná hmotnost (kg)	Procento dávky pro dospělé* (%)
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

*Návod na dávkování je založen na Salisburyho pravidle:

Tělesná hmotnost ≤ 30 kg: 2x hmotnost (kg) = % dávky pro dospělé k podání

Tělesná hmotnost > 30 kg: hmotnost (kg) + 30 = % dávky pro dospělé k podání

Nepřekračujte dávku 1 lahvičky bez ohledu na tělesnou hmotnost.

** Minimální dávka pro pediatrickou populaci je 20 % dávky pro dospělé.

Podání

1. Před použitím lahvičku vytemperujte na pokojovou teplotu.

- Pokud je lahvička zmrzlá, rozmrazte ji umístěním do chladničky při teplotě 2 až 8 °C (36 až 46 °F), dokud obsah nerozmrazne (přibližně 14 hodin).
- Výrobek lze rychle rozmrazit umístěním do místnosti při pokojové teplotě na jednu hodinu a následně ve vodní lázni při teplotě 37 °C (98,6 °F), dokud nerozmrazne. Tento výrobek nerozmrazujte v mikrovlnné troubě. Injekční lahvičku znovu nezmrázujte.

2. Zkontrolujte, zda není poškozena lahvička nebo těsnění. Pokud je poškozená, zlikvidujte ji.

- Během přípravy s lahvičkou netřepejte, aby nedošlo ke zpěnění.

3. Zřed'te 1:10 injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného, USP (fyziologický roztok) přidáním roztoku BAT z lahvičky do příslušného množství fyziologického roztoku v infuzním vaku. Nepoužívejte žádná jiná rozpouštědla. Vzhledem k tomu, že objem náplně v jedné lahvičce se liší podle čísla šarže (v rozmezí 10 až 26 mililitrů v jedné lahvičce), bude zapotřebí 90 až 235 mililitrů fyziologického roztoku. Odeberte celý obsah lahvičky, abyste získali celkový objem v lahvičce. I když je potřeba pouze části obsahu lahvičky (pro dávkování u dětí), je třeba odebrat celý obsah lahvičky, aby byl zajištěn přesný výpočet dávky (viz Tabulka 3).
4. Před podáním přípravku vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud je roztok zakalený nebo obsahuje jiné částice než průsvitné až bílé bílkovinné částice.
5. Použijte intravenózní linku s konstantní infuzní pumpou. Použijte sterilní, nepyrogenní filtr s nízkou vazbou bílkovin v lince.
6. Injekční lahvičky BAT jsou určeny pouze k jednorázovému použití a neobsahují konzervační látky. Po propíchnutí použijte obsah lahvičky k přípravě infuzního vaku a podávejte co nejdříve.
7. Nepoužitou část zlikvidujte.

PŘEDÁVKOVÁNÍ

V případě podezření na předávkování se obraťte na Toxikologické informační středisko.

ÚČINEK A KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku BAT spočívá v pasivní imunizaci koňskými fragmenty polyklonálních protilátek (především F(ab')₂ a Fab) proti botulinovému neurotoxinu (BoNT) A, B, C, D, E, F a G. V oběhu se fragmenty polyklonálních protilátek vážou na volný BoNT. Tím zabrání interakci BoNT s gangliosidy a proteinovými receptory na cholinergních nervových zakončeních. To následně brání internalizaci BoNT do cílových buněk. Komplexy protilátka/antigen jsou pak z oběhu odstraněny orgány, které se podílejí na zpracování imunitních komplexů.

Experimentální důkazy týkající se množství cirkulujícího antitoxinu potřebného k potlačení intoxikace BoNT nejsou zcela zdokumentovány. Výsledek léčby závisí, stejně jako u jiných srovnatelných stavů, do značné míry na časovém intervalu, který uplyne od vzniku příznaků a podání antitoxinu.

Farmakodynamika

Byla provedena klinická studie s důkazem závislosti dávky na účinku s použitím krátkého extenzoru prstů chodidla (extensor digitorum brevis) jako modelu pro měření svalové paralýzy po expozici botulinovému neurotoxinu. V tomto modelu BAT zabránila snížení svalové funkce po expozici botulinovému neurotoxinu (BoNT) sérotypů A a B. Primárním koncovým bodem studie bylo vyhodnocení procentuální funkce tohoto svalu na obou chodidlech po expozici botulinovému

toxinu typu A (BOTOX®) na levém chodidle a typu B (MYOBLOC®) na pravém chodidle, a to 24 hodin po intravenózním podání heptavalentního antitoxinu proti botulinu (koňského) typu A-G nebo placebo. Procento svalové funkce je založeno na zachování amplitudy vlny složeného svalového akčního potenciálu (CMAP) a plochy svalu měřené pomocí referenční elektrody. Osoby léčené placebem (n=10) vykazovaly ztrátu více než 50 % funkce uvedeného svalu do 3 dnů po expozici sérotypům BoNT A a B. V rameni studie s BAT (n=16) byla funkce svalu v průběhu času stabilní, což naznačuje, že léčba BAT byla účinná při zachování funkce svalu po dobu až 28 dnů po expozici sérotypům BoNT A i B.

Farmakokinetika

Farmakokinetika (PK) sedmi sérotypů antitoxinu proti botulismu byla stanovena u zdravých lidí po intravenózním podání jedné (n=20) nebo dvou lahviček (n=20) přípravku BAT.

Různé farmakokinetické parametry jsou shrnuty v Tabulce 4.

Farmakokinetické parametry se lišily na základě měřeného sérotypu antitoxinu. Antitoxiny sérotypů D a E měly nejkratší poločasy. Zatímco antitoxiny sérotypů B a C měly nejdelší poločasy. Hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} se zvyšovaly úměrně dávce při zvyšování dávky BAT z jedné na dvě lahvičky. Kromě toho se zdálo, že průměrné hodnoty clearance byly u sedmi sérotypů antitoxinů podobné u obou léčebných skupin, což naznačuje linearitu dávky BAT ve studovaném dávkovém rozmezí.

Tabulka 4 Farmakokinetické parametry (průměr) pro antitoxiny sérotypu A až G u lidí po intravenózním podání jedné ze dvou lahviček přípravku BAT

Sérotyp antitoxinu	Léčebná skupina	$AUC_{0-\infty}$ (U*h/ml)	C_{max} (U/ml)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (ml/h)	V_d (ml)
A	1 lahvička	26,00	2,69	8,64	293	3637
	2 lahvičky	56,09	6,23	10,20	285	3993
B	1 lahvička	29,30	1,90	34,20	196	9607
	2 lahvičky	62,55	4,28	57,10	181	14865
C	1 lahvička	37,34	2,26	29,60	144	6066
	2 lahvičky	86,25	4,89	45,60	127	8486
D	1 lahvička	7,62	0,81	7,51	137	1465
	2 lahvičky	14,83	1,60	7,77	151	1653
E	1 lahvička	7,16	0,94	7,75	1250	14172
	2 lahvičky	15,66	1,75	7,32	1110	11596
F	1 lahvička	31,40	2,37	14,10	169	3413
	2 lahvičky	63,19	4,29	18,20	168	4334
G	1 lahvička	7,05	0,59	11,70	149	2372
	2 lahvičky	14,66	1,19	14,70	144	3063

AUC = plocha pod křivkou; Cl = clearance; C_{max} = maximální koncentrace v séru; BAT = heptavalentní antitoxin proti botulismu (A, B, C, D, E, F, G) – (koňský); $t_{1/2}$ = poločas; T_{max} = čas do maximální koncentrace v séru; U = jednotka; V_d = distribuční objem.

SKLADOVÁNÍ A STABILITA

Až do použití skladujte zmrazené při teplotě -15 °C nebo nižší.

Znovu nezmrazujte.

Po propíchnutí použijte obsah lahvičky k přípravě infuzního vaku a podávejte co nejdříve. Injekční lahvičky BAT jsou určeny pouze k jednorázovému použití a neobsahují žádné konzervační látky. Nespotřebovanou část zlikvidujte.

ZVLÁŠTNÍ POKYNY PRO MANIPULACI

Přípravek by měl být temperován na pokojovou nebo tělesnou teplotu bezprostředně před použitím. Přípravek by měl být čirý nebo mírně opaleskující. Nepoužívejte přípravek, který se zdá zakalený nebo obsahuje částice.

LÉKOVÉ FORMY, SLOŽENÍ A BALENÍ

Lékové formy a balení: BAT se dodává v 50ml skleněných lahvičkách uzavřených butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním s plastovým flip-top uzávěrem, přičemž objem náplně se pohybuje od 10 do 26 mililitrů v lahvičce. Každá injekční lahvička bez ohledu na velikost nebo objem náplně obsahuje minimální sílu > 4 500 U antitoxinu sérotypu A, > 3 300 U antitoxinu sérotypu B, > 3 000 U antitoxinu sérotypu C, > 600 U antitoxinu sérotypu D, > 5 100 U antitoxinu sérotypu E, > 3 000 U antitoxinu sérotypu F a > 600 U antitoxinu sérotypu G.

BAT se nevyrábí z přírodního latexu.

Složení: BAT je sterilní roztok pro intravenózní injekci. Je vyroben z purifikovaných fragmentů protilátek vyrobených z koňských imunoglobulinů (IgG) modifikovaných pepsinovým štěpením. Mezi pomocné látky patří 10 % maltózy a 0,03 % polysorbátu 80. Celkové množství obsahuje přibližně 3 až 7 g% (30 až 70 mg/ml) bílkovin.