

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
28.08.2017 р. № 971
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16249/01/01
№ UA/16249/01/02
№ UA/16249/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

11.05.2018 № *908*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БіоКлот А®
BioClot A®

Склад:

діючі речовини: Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination;

1 флакон активністю 250 МО містить*:

фактор згортання VIII людини 250 МО, фактор фон Віллебранда людини 125 МО

1 флакон активністю 500 МО містить*:

фактор згортання VIII людини 500 МО, фактор фон Віллебранда людини 250 МО

1 флакон активністю 1000 МО містить*:

фактор згортання VIII людини 1000 МО, фактор фон Віллебранда людини 500 МО

допоміжні речовини: альбумін людини; гліцин (кислота амінооцтова); лізину гідрохлорид;

натрію хлорид; натрію цитрат; кальцію хлорид дигідрат;

Розчинник: вода для ін'єкцій.

*Активність факторів VIII і Віллебранда визначалась за міжнародними стандартами ВООЗ для концентратів факторів VIII і Віллебранда.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) та засобами для розчинення та введення.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або блідо-жовтий гігроскопічний порошок або крихка маса.

Фармакотерапевтична група.

Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Фактор фон Віллебранда в комбінації з фактором згортання VIII.

Код АТХ B02B D06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

БіоКлот А® – високоочищений ліофілізований концентрат комплексу факторів згортання крові VIII і Віллебранда, виготовлений з людської плазми, двічі вірусінактивований (теплова і сольвент-детергентна обробки).

Комплекс фактор VIII / фактор Віллебранда містить дві молекули (FVIII, vWF) з різними фізіологічними властивостями.

Активований фактор VIII діє як кофактор активованого фактора IX, прискорюючи



перетворення фактора X на активований фактор X. Активований фактор X перетворює протромбін у тромбін, який перетворює фібриноген у фібрин, завдяки чому відбувається формування згустку. За допомогою замісної терапії плазмовий рівень фактора VIII збільшується, дозволяючи тимчасово коригувати дефіцит фактора і контролювати кровотечу. Фактор Віллебранда опосередковує адгезію тромбоцитів у місцях ушкодження судин.

Фармакокінетика.

Рівень активності фактора VIII у плазмі крові, що досягається після введення препарату, становить 80–120 % від передбачуваного.

У початковій фазі відбувається розподіл між внутрішньосудинним і позасудинним секторами з періодом напіввиведення з плазми від 3 до 6 годин; приблизно від 2/3 до 3/4 фактора VIII залишається у кровотоку. У наступній повільній фазі період напіврозпаду варіює у діапазоні 8–20 годин, із середнім значенням 12 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування і профілактика кровотеч, спричинених вродженою або набутою недостатністю фактора VIII (гемофілія А, інгібіторна форма гемофілії А, набутий дефіцит фактора VIII, пов'язаний зі спонтанною появою інгібітору фактора VIII). Хвороба Віллебранда із недостатністю фактора VIII.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної субстанції або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає даних щодо взаємодії фактора згортання крові людини VIII з іншими медичними препаратами.

Особливості застосування.

У разі застосування будь-яких препаратів для внутрішньовенного введення, що містять білок, можливі реакції гіперчутливості алергічного типу, включаючи анафілаксію, артеріальну гіпотензію, артеріальну гіпертензію, тахікардію, біль у грудях, задишку, набряки (включаючи набряк обличчя і повік), кропив'янку, висипи, почервоніння та свербіж, озноб, гарячку і нудоту. Окрім білків фактора VIII в лікарському засобі наявні залишки інших білків людини.

Повідомлялося про виникнення анафілаксії, у тому числі анафілактичного шоку, при застосуванні інших препаратів, що містять фактор VIII і фактор Віллебранда, тому ці явища можуть також супроводжувати застосування препарату БіоКлот А®.

Стан пацієнтів слід ретельно спостерігати за будь-якими симптомами протягом всього періоду інфузії. При появі симптомів анафілаксії пацієнтам слід негайно припинити введення препарату. У випадку анафілактичного шоку слід застосовувати сучасні стандартні методи лікування шоку.

Перед призначенням препарату БіоКлот А® важливо визначити у пацієнта дефект коагуляції: недостатність фактора VIII або фактора Віллебранда.

Слід дослідити пацієнтів на предмет розвитку інгібіторів фактора VIII/фактора Віллебранда, якщо очікувану плазмову активність фактора VIII/ фактора Віллебранда не досягнуто або якщо кровотеча не контролюється.

Відомим ускладненням при лікуванні пацієнтів з гемофілією А є утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) фактора VIII. Зазвичай дія цих інгібіторів – імуноглобулінів IgG, спрямована проти прокоагулянтної активності фактора VIII. Їх активність визначається в одиницях Бетезда (ОБ) на 1 мл плазми за допомогою модифікованого аналізу Бетезда. Повідомлялося про наявність інгібіторів переважно у раніше не лікованих пацієнтів. Ризик розвитку інгібіторів пропорційний ступеню дії фактора VIII і є максимальним протягом перших 20 днів лікування, а також залежить від інших генетичних факторів і умов навколишнього середовища. У рідкісних випадках інгібітори можуть з'явитися після перших 100 днів лікування. Після переведення пацієнтів, які раніше лікувалися більше 100 днів і у

яких утворилися інгібітори, з одного препарату рекомбінантного фактора VIII на інший спостерігались випадки повторної появи інгібіторів (низького титру).

У пацієнтів з 3-м типом хвороби Віллебранда можлива поява нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до фактора Віллебранда. Антитіла здатні викликати анафілаксію, тому пацієнтів, які мають анафілаксію в анамнезі, слід обстежити на наявність інгібітора фактора Віллебранда.

Пацієнти, які отримують лікування рекомбінантним фактором коагуляції VIII, потребують ретельного клінічного нагляду з проведенням лабораторних тестів на наявність інгібіторів.

Довготривале лікування препаратами, що містять фактор Віллебранда, може викликати надмірний ріст фактора VIII.

Призначаючи максимальну добову дозу потрібно враховувати, що кількість натрію може перевищити 200 мг і це може зашкодити пацієнтам, які дотримуються низьконатрієвої дієти.

Випадки тромбоемболії були зареєстровані у пацієнтів з хворобою Віллебранда, які отримували фактор VIII/Фактор Віллебранда як замісну терапію. У пацієнтів з венозною тромбоемболією в анамнезі, з високим рівнем ендогенного Фактора VIII було виявлено зв'язок з підвищеним ризиком подальшого тромбоутворення. Слід проводити профілактику венозної тромбоемболії.

Існує ризик виникнення тромботичних реакцій, особливо у пацієнтів з клінічними або лабораторними факторами ризику. Таким чином, стан пацієнтів групи ризику необхідно контролювати на предмет появи ранніх ознак тромбозу. Слід розпочати профілактику венозної тромбоемболії відповідно до чинних рекомендацій.

У пацієнтів з групою крові А, В або АВ після повторного застосування препарату через короткі проміжки часу або у дуже високих дозах може виникнути гемолітична реакція.

При застосуванні лікарських препаратів з крові або плазми крові людини вживаються стандартні заходи, спрямовані на запобігання передачі пацієнтам збудників інфекції. До них належать ретельний відбір донорів, перевірка окремих порцій і пулів плазми за маркерами вірусів та інфекцій, включення ефективних виробничих кроків для інактивації/знищення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна цілком виключити можливість передачі збудників інфекції, у тому числі невідомих або нових на сьогодні вірусів та інших патогенів.

Заходи, що вживаються, вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А. Ці заходи можуть мати обмежену ефективність щодо безоболонкових вірусів, таких як парвовірус В19. Інфікування парвовірусом В19 може мати серйозні наслідки для вагітних жінок (інфікування плода) і людей з імунодефіцитом або підвищеним еритропоезом (наприклад, з гемолітичною анемією).

Слід розглянути питання проведення вакцинації (від гепатиту А і В) пацієнтам, які регулярно/повторно отримують препарати фактора VIII.

В інтересах пацієнтів рекомендується при кожному введенні препарату БіоКлот А записувати назву і номер серії препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування препарату БіоКлот А® в період вагітності не встановлена. Тому препарат можна застосовувати у період вагітності або годування груддю тільки у випадку однозначних показань, якщо користь перевищує ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зазвичай не спостерігається вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні хворих на гемофілію.

Дозування і тривалість замісної терапії залежать від ступеня недостатності фактора VIII, локалізації та інтенсивності кровотечі, а також клінічного стану хворого.

Кількість фактора VIII виражають у міжнародних одиницях (МО), що розраховуються відповідно до міжнародного стандарту ВООЗ для концентратів фактора VIII. Активність фактора VIII виражається або у відсотках (стосовно нормальної плазми), або в міжнародних одиницях (стосовно міжнародного стандарту для концентратів фактора VIII).

Дозування при гемофілії А

Розрахунок необхідних доз фактора VIII ґрунтується на емпіричній формулі: 1 МО фактора VIII на 1 кг маси тіла підвищує активність плазматичного фактора VIII на 1,5 % – 2 %. З огляду на початкову активність фактора VIII у плазмі пацієнта, дозування розраховується за такою формулою:

$$\text{доза БіоКлот А}^{\text{®}} (\text{МО Ф VIII}) = \text{маса тіла (кг)} \times \text{бажане підвищення фактора VIII (у \%)} \times 0,5.$$

Для визначення кількості і частоти введення слід орієнтуватися на клінічну ефективність у кожному конкретному випадку.

Кровотечі і хірургічне втручання

Наведена нижче таблиця може бути використана як посібник при виборі дозування, необхідних для профілактики кровотеч у разі хірургічних втручань, а також тривалості підтримки певного рівня фактора VIII. За певних умов можуть потребуватися більші дози, особливо при початковому введенні. У ході лікування необхідно проводити визначення рівня фактора VIII у крові для розрахунку доз і частоти проведення ін'єкцій. У випадку великих хірургічних втручань особливо важливим є точний моніторинг замісної терапії за допомогою коагуляційних тестів (на активність фактора VIII). Відповідь на фактор VIII окремих пацієнтів можуть відрізнятися.

Тип кровотечі або хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора VIII у плазмі, (% від норми)	Частота введення (години) / тривалість лікування (дні)
<u>Кровотечі</u> Ранній гемартроз, крововиливи у м'язи або порожнину рота	20–40	Кожні 12–24 години, не менше 1 доби, до купірування крововиливу або загоєння рани
Великі гемартрози, м'язові кровотечі або гематома	30–60	Кожні 12–24 години, 3–4 дні або довше, до зникнення болю і відновлення рухливості
Загрозливі для життя кровотечі, такі як черепні операції, горлові і шлунково-кишкові кровотечі	60–100	Кожні 8–24 години, до зникнення загрози життю
<u>Хірургія</u> Невеликі операції, включаючи видалення зубів	30–60	Кожні 24 години, не менше 1 доби, до загоєння рани
Великі операції	80–100 (до і після операції)	Кожні 8–24 години, до адекватного загоєння рани, потім 7 днів підтримувальної терапії з рівнем фактора 30–60 %

Тривале профілактичне лікування

Для тривалого профілактичного лікування тяжкої форми гемофілії А рекомендуються дози 20-40 МО фактора VIII на 1 кг маси тіла кожні 2–3 дні. У деяких випадках, особливо для молодих пацієнтів, може потребуватися частіше введення великих доз.

Інгібіторна форма гемофілії А

Необхідно стежити за появою інгібітору фактора VIII. Якщо не вдається досягти бажаного рівня активності фактора VIII у плазмі пацієнта або якщо кровотеча не припиняється при введенні відповідної дози, необхідно провести тест на наявність інгібітору. Якщо титр інгібіторів нижчий ніж 10 одиниць Бетезда (ОБ)/мл, додаткове введення препарату БіоКлот А® може нейтралізувати інгібітор. Якщо титр вище 10 ОБ /мл або є різке збільшення інгібітору у відповідь на введення препарату БіоКлот А®, слід розглянути можливість застосування концентрату (активованого) протромбінового комплексу або рекомбінантного активованого фактора VIII.

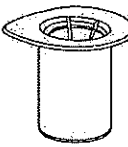

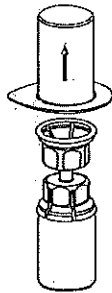
Хвороба Віллебранда із дефіцитом фактора VIII

БіоКлот А® показаний для замісного лікування пацієнтів із хворобою Віллебранда, які мають знижений рівень фактора VIII. Замісне лікування препаратом БіоКлот А® для контролю крововиливів і запобігання кровотечам, пов'язаним з хірургічною операцією, проводиться так само, як при гемофілії А.


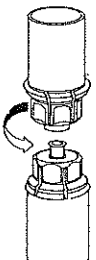

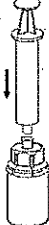
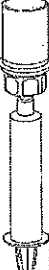

Приготування та введення розчину препарату

Відкриття флаконів, приготування розчину і введення препарату здійснюють при суворому дотриманні правил асептики.

Нагріти закупорений флакон з розчинником до кімнатної температури (максимально до 37 °С). Видалити кришки з флаконів з розчинником і препаратом, пробки обробити антисептичним розчином і висушити до відкриття пристрою для додавання розчинника з вбудованим фільтром. (Пристрій для додавання розчинника з вбудованим фільтром «Mix-2Vial™ 20/20» призначений для одноразового використання, не використовувати пристрій у разі пошкодження упаковки, а також після закінчення терміну придатності, вказаного на паперовій частині блістерної упаковки таким чином: «EXP. рік -місяць»).

	<p>1. Відкрийте блістерну упаковку пристрою для додавання розчинника з вбудованим фільтром. НЕ виймайте фільтр з блістерної упаковки!</p>
	<p>2. Помістіть флакон з розчинником на рівну чисту тверду поверхню і міцно тримайте флакон. Візьміть фільтр разом із блістерною упаковкою і гострим стрижнем синьої частини пристрою проткніть вертикально вниз пробку флакона з розчинником.</p>
	<p>3. Обережно зніміть блістерну упаковку з пристрою для додавання розчинника, тримаючи її за край і піднімаючи вертикально вгору. Переконайтесь, що знято тільки блістерну упаковку, а не витягнуто сам пристрій.</p>



	<p>4. Помістіть флакон з препаратом на рівну тверду чисту поверхню. Переверніть флакон з розчинником з приєднаним до нього пристроєм, потім гострим стрижнем прозорої частини пристрою проткніть вертикально вниз пробку флакона з порошком. Розчинник автоматично переміститься до флакона з порошком.</p>
	<p>5. Однією рукою тримайте пристрій зі сторони флакона з препаратом, а іншою – зі сторони флакона з розчинником і, обережно повертаючи, роз'єднайте набір на дві частини.</p>
	<p>6. Обережно обертайте круговими рухами флакон препарату з приєднаним прозорим адаптером, поки речовина у флаконі не розчиниться повністю. НЕ ТРУСІТЬ ФЛАКОН. Після приготування розчину і перед введенням готовий розчин слід візуально обстежити на наявність включень і зміни кольору. Однак, навіть при ретельному дотриманні інструкцій з приготування розчину, зрідка можуть проявлятися дрібні частинки. Вони видаляються за допомогою фільтра, що входить в комплект. При цьому концентрація активного фармацевтичного інгредієнта не знижується.</p>
	<p>7. Утягніть повітря в порожній стерильний шприц (голку для ін'єкцій не використовувати). Тримаючи флакон з препаратом вертикально, приєднайте шприц до наконечника пристрою. Введіть повітря всередину флакона з препаратом.</p>
	<p>8. Тримаючи поршень шприца натиснутим, переверніть систему догори дном і втягніть відновлений розчин у шприц, повільно відтягуючи поршень назад.</p>
	<p>9. Тепер, коли відновлений розчин набрано у шприц, міцно тримайте циліндр шприца (поршень шприца має бути спрямований униз) і від'єднайте пристрій від шприца.</p>



7

За допомогою доданої системи або голки для ін'єкцій внутрішньовенно повільно введіть розчин (максимальна швидкість введення – 2 мл/хв).

БіоКлот А® слід розчиняти лише безпосередньо перед застосуванням. Приготований розчин препарату у флаконі можна зберігати 3 години при температурі не вище 25 °С. Відновлений розчин препарату, набраний у шприц, потрібно використати негайно (препарат не містить консервантів). Невикористаний розчин або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Відсутні дані щодо застосування лікарського засобу БіоКлот А® дітям. Тому застосування препарату дітям не рекомендоване.

Передозування.

Даних щодо симптомів передозування фактора згортання крові людини VIII немає. У разі значного передозування можуть виникнути тромбоемболічні ускладнення. В такому випадку показане симптоматичне лікування.

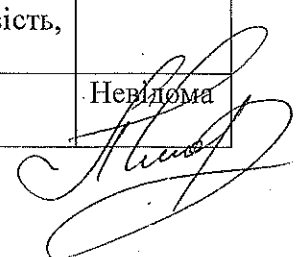
Побічні реакції.

Підвищена чутливість або алергічні реакції, до яких належить ангіоневротичний набряк, печія, гіперемія і гострий біль у місці введення, озноб, припливи, загальна кропив'янка, головний біль, висип, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, летаргія, нудота, неспокій, тахікардія, відчуття стиснення у грудях, дзвін у вухах, блювання і свистяче дихання, слабкість. У деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (у тому числі анафілактичного шоку). Пацієнтів потрібно повідомити про необхідність звернення до лікаря у разі появи цих симптомів.

У рідкісних випадках спостерігається підвищення температури тіла, гарячка.

У пацієнтів з гемофілією А можуть з'явитись антитіла (інгібітори) до фактора VIII, що клінічно проявляється відсутністю гемостатичного ефекту у відповідь на введення препарату БіоКлот А®. У таких випадках рекомендується звертатися до спеціалізованих центрів по гемофілії. Застосування великих доз препарату БіоКлот А® у пацієнтів із групами крові А, В або АВ може призвести до розвитку гемолітичної реакції.

Системи органів	Побічні реакції	Частота випадків
Розлади кровоносної і лімфатичної системи	Коагулопатія, інгібітори фактора VIII	Невідома
Психічні розлади	Занепокоєння	Невідома
Розлади імунної системи	Підвищена чутливість, анафілактична реакція, анафілактичний шок	Невідома
Розлади нервової системи	Парестезії, запаморочення, головний біль	Невідома
Порушення зору	Набряки повік, кон'юнктивіт	Невідома
Серцеві розлади	Тахікардія, пришвидшене серцебиття	Невідома
Судинні розлади	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, гіперемія, блідість	Невідома
Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади	Кашель, задишка, утруднене дихання	Невідома
Шлунково-кишкові розлади	Нудота, блювання	Невідома
Ураження шкіри і підшкірної тканини	Еритема, висип, нейродерматит, свербіж, еритематозний висип, папульозний висип, кропив'янка, підвищена пітливість, почервоніння обличчя	Невідома
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Міалгія, судоми	Невідома



Загальні розлади та ураження в місці введення	Біль у грудях, дискомфорт у грудях, набряки (у тому числі периферичні, обличчя), озноб/гарячка, реакції в місці введення (в тому числі запалення), біль, гіпертермія, неприємний присмак у роті, виражена слабкість, оніміння кінцівок, кропив'янка, набряк Квінке	Невідома
---	--	----------

Термін придатності.

2 роки.

Приготований розчин препарату можна зберігати 3 години при температурі не вище 25 °С.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Допускається зберігання при температурі не вище 25 °С протягом 6 місяців у будь-який період терміну придатності.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

БіоКлот А® не слід змішувати з іншими медичними препаратами перед введенням. Рекомендується промивати загальну систему для внутрішньовенного введення 0,9 % розчином натрію хлориду до і після введення препарату БіоКлот А®.

Упаковка.

По 250 МО препарату та по 5 мл розчинника у флаконі. По 500 МО або 1000 МО препарату та по 10 мл розчинника у флаконі.

По 1 флакону з препаратом та по 1 флакону з розчинником разом із засобами для розчинення та введення (1 фільтр, 1 шприц одноразовий з голкою для ін'єкцій, 1 крильчата інфузійна система) у паціці з картону коробкового.

Категорія відпуску.

За рецептом

Виробник.

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9;

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Дата останнього перегляду.

Вульф

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Текст узгоджено

27.02.18

Вульф