

“КОНТРОЛЬНИЙ
ПРИНЦИП”

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
28.08.2017 г. № 971
Регистрационное удостоверение
№ UA/16249/01/01
№ UA/16249/01/02
№ UA/16249/01/03

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
09.04.2019 № 728

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

БиоКлот А®
BioClot A®

Состав:

действующие вещества: Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination;
1 флакон активностью 250 МЕ содержит*:
фактор свертывания VIII человека 250 МЕ, фактор фон Виллебранда человека 125 МЕ;
1 флакон активностью 500 МЕ содержит*:
фактор свертывания VIII человека 500 МЕ, фактор фон Виллебранда человека 250 МЕ;
1 флакон активностью 1000 МЕ содержит*:
фактор свертывания VIII человека 1000 МЕ, фактор фон Виллебранда человека 500 МЕ;
вспомогательные вещества: альбумин человека; глицин (кислота аминокислотная); лизина гидрохлорид; натрия хлорид; натрия цитрат; кальция хлорид дигидрат.
растворитель: вода для инъекций.

* Активность факторов VIII и Виллебранда определялась по международным стандартам ВОЗ для концентратов факторов VIII и Виллебранда.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций в комплекте с растворителем (вода для инъекций) и средствами для растворения и введения.

Основные физико-химические свойства: белый или бледно-желтый гигроскопичный порошок или хрупкая масса.

Фармакотерапевтическая группа.

Гемостатические средства. Факторы свертывания крови. Фактор фон Виллебранда в комбинации с фактором свертывания VIII.
Код АТХ B02B D06.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

БиоКлот А® – высокоочищенный лиофилизированный концентрат комплекса факторов свертывания крови VIII и Виллебранда, изготовленный из человеческой плазмы, дважды вирусинактивированный (тепловая и сольвент-детергентная обработки).
Комплекс фактор VIII/ фактор Виллебранда содержит две молекулы (FVIII, vWF) с различными физиологическими свойствами.



Активированный фактор VIII действует как кофактор активированного фактора IX, ускоряя преобразование фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X превращает протромбин в тромбин, который превращает фибриноген в фибрин, благодаря чему происходит формирование сгустка. С помощью заместительной терапии плазменный уровень фактора VIII увеличивается, позволяя временно корректировать дефицит фактора и контролировать кровотечение.

Фактор Виллебранда опосредует адгезию тромбоцитов в местах повреждения сосудов.

Фармакокинетика

Уровень активности фактора VIII в плазме крови, который достигается после введения препарата, составляет 80–120 % от предполагаемого.

В начальной фазе происходит распределение между внутрисосудистым и внесосудистым секторами с периодом полувыведения из плазмы от 3 до 6 часов; примерно от 2/3 до 3/4 фактора VIII остается в кровотоке. В следующей медленной фазе период полураспада варьирует в диапазоне между 8–20 часами, со средним значением 12 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение и профилактика кровотечений, вызванных врожденной или приобретенной недостаточностью фактора VIII (гемофилия А, ингибиторная форма гемофилии А, приобретенный дефицит фактора VIII, связанный со спонтанным появлением ингибитора фактора VIII). Болезнь Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к активной субстанции или другим компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.

Нет данных по взаимодействию фактора свертывания крови человека VIII с другими медицинскими препаратами.

Особенности применения.

При применении для любых препаратов для внутривенного введения, содержащих белок, возможны реакции гиперчувствительности аллергического типа, включая анафилаксию, артериальную гипотензию, артериальную гипертензию, тахикардию, боль в груди, одышку, отеки (включая отек лица и век), крапивницу, сыпь, покраснение и зуд, озноб, лихорадку и тошноту. Кроме белков фактора VIII в лекарственном средстве присутствуют остатки других белков человека.

Сообщалось о возникновении анафилаксии, в том числе анафилактического шока при применении других препаратов, содержащих фактор VIII и фактор Виллебранда, поэтому такие явления могут также сопровождать применение препарата БиоКлот А®.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать и внимательно наблюдать за любыми симптомами в течение всего периода инфузии. При появлении симптомов анафилаксии пациентам следует немедленно прекратить введение препарата.

В случае анафилактического шока следует применить современные стандартные методы лечения шока.

Перед назначением препарата БиоКлот А® важно определить у пациента дефект коагуляции: недостаточность фактора VIII или фактора Виллебранда.

Следует исследовать пациентов по поводу развития ингибиторов фактора VIII / фактора Виллебранда, если ожидаемая плазменная активность фактора VIII / фактора Виллебранда не достигнута или если кровотечение не контролируется.

Известным осложнением при лечении пациентов с гемофилией А является образование нейтрализующих антител (ингибиторов) фактора VIII. Обычно действие этих ингибиторов — иммуноглобулинов G (IgG), направленно против прокоагулянтной активности фактора VIII. Их активность определяется в единицах Бетезда (ЕБ) на 1 мл плазмы с помощью



модифицированного анализа Бетезда. Сообщалось о наличии ингибиторов преимущественно у ранее не леченых пациентов. Риск развития ингибиторов пропорционален степени воздействия фактора VIII и является максимальным в течение первых 20 дней лечения, а также зависит от других генетических факторов и условий окружающей среды. В редких случаях ингибиторы могут появиться после первых 100 дней лечения. После перевода пациентов, которые ранее получали лечение более 100 дней и у которых возникали ингибиторы, с одного препарата рекомбинантного фактора VIII на другой наблюдались случаи повторного появления ингибиторов (низкого титра).

У пациентов с 3-м типом болезни Виллебранда возможно появления нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору Виллебранда. Антитела способны вызвать анафилаксию и поэтому пациентов, которые имеют анафилаксию в анамнезе, следует обследовать на наличие ингибитора фактора Виллебранда.

Пациенты, получающие лечение рекомбинантным фактором коагуляции VIII, требуют тщательного клинического наблюдения с проведением лабораторных тестов по развитию ингибиторов.

Длительное лечение препаратами, содержащими фактор Виллебранда, может вызвать чрезмерный рост фактора VIII: С.

При назначении максимальной суточной дозы нужно учитывать, что количество натрия может превысить 200 мг и это может повредить пациентам, которые находятся на низконатриевой диете.

Случаи тромбоэмболии были зарегистрированы у пациентов с болезнью Виллебранда, которые получали фактор VIII / фактор Виллебранда в качестве заместительной терапии. У пациентов с венозной тромбоэмболией в анамнезе, с высоким уровнем эндогенного фактора VIII была обнаружена связь с повышенным риском дальнейшего тромбообразования. Следует проводить профилактику венозной тромбоэмболии.

Существует риск возникновения тромботических реакций, особенно у пациентов с известными клиническими или лабораторными факторами риска. Таким образом, состояние пациентов, группы риска необходимо контролировать на предмет появления ранних признаков тромбоза. Следует начать профилактику венозной тромбоэмболии в соответствии с действующими рекомендациями.

У пациентов с группой крови А, В или АВ после повторного применения препарата через короткие промежутки времени или в очень высоких дозах может возникнуть гемолитическая реакция.

При применении лекарственных препаратов из крови или плазмы крови человека применяются стандартные меры, направленные на предотвращение передачи пациентам возбудителей инфекции. К ним относятся: тщательный отбор доноров, проверка отдельных порций и пулов плазмы с маркерами вирусов и инфекций, включение эффективных производственных шагов для инактивации/уничтожения вирусов. Несмотря на это, при введении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, нельзя полностью исключить возможность передачи возбудителей инфекции, в том числе неизвестных или новых на сегодня вирусов и других патогенов.

Предпринимаемые меры считаются эффективными по отношению к оболочечным вирусам, таким как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В и вирус гепатита С, а также безоболочечным вирусам, таким как вирус гепатита А. Эти меры, могут иметь ограниченную эффективность по отношению к безоболочечным вирусам, таким как парвовирус В19. Инфицирование парвовирусом В19 может иметь серьезные последствия для беременных женщин (инфицирование плода) и людей с иммунодефицитом или повышенным эритропоэзом (например, гемолитической анемией).

Следует рассмотреть вопрос проведения вакцинации (от гепатита А и В) пациентам, которые регулярно/повторно получают препараты фактора VIII.

В интересах пациентов рекомендуется при каждом введении препарата БиоКлот А® записывать название и номер серии препарата.



Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения препарата БиоКлот А® в период беременности не установлена. Поэтому препарат можно применять в период беременности и кормления грудью только в случае однозначных показаний, если польза превышает риск.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Обычно не наблюдается влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Но следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы.

Способ применения и дозы.

Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения больных гемофилией.

Дозировка и длительность заместительной терапии зависят от степени недостаточности фактора VIII, локализации и интенсивности кровотечения, а также клинического состояния больного.

Количество фактора VIII выражают в международных единицах (МЕ), которые рассчитываются в соответствии с международным стандартом ВОЗ для концентратов фактора VIII. Активность фактора VIII выражается или в процентах (относительно нормальной плазмы), или в международных единицах (относительно международного стандарта для концентратов фактора VIII).

Дозировка при гемофилии А

Расчет необходимых доз фактора VIII основан на эмпирической формуле: 1 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела повышает активность плазменного фактора VIII на 1,5% – 2%. Учитывая начальную активность фактора VIII в плазме пациента, дозировка рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{доза БиоКлот А}^{\text{®}} (\text{МЕ Ф VIII}) = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение фактора VIII (в \%)} \times 0,5.$$

Для определения количества и частоты введения следует ориентироваться на клиническую эффективность в каждом конкретном случае.

Кровотечения и хирургическое вмешательство

Приведенная ниже таблица может быть использована как руководство при выборе дозировок для профилактики кровотечений при хирургических вмешательствах, а также продолжительности поддержки определенного уровня фактора VIII. При определенных условиях могут потребоваться большие дозы, особенно при начальном введении. В ходе лечения необходимо проводить определение уровня фактора VIII в крови для расчета дозы и частоты проведения инъекций. В случае обширных хирургических вмешательств особенно важным является точный мониторинг заместительной терапии с помощью коагуляционных тестов (на активность фактора VIII). Ответ на фактор VIII отдельных пациентов может отличаться.

Тип кровотечения или хирургического вмешательства	Необходимый уровень фактора VIII в плазме, (% от нормы)	Частота введения (часы)/длительность лечения (дни)
Кровотечения Ранний гемартроз, кровоизлияния в мышцы или полость рта	20–40	Каждые 12–24 часа, не менее 1 суток, до купирования кровоизлияния или заживления раны
Большие гемартрозы, мышечные кровотечения или гематома	30–60	Каждые 12–24 часа 3–4 дня или больше, до исчезновения боли и восстановления подвижности



Угрожающие жизни кровотечения, такие как черепные операции, горловые и желудочно-кишечные кровотечения	60–100	Каждые 8–24 часа, до исчезновения угрозы жизни
<u>Хирургия</u> Небольшие операции, включая удаление зубов	30–60	Каждые 24 часа, не менее 1 суток, до заживления раны
Обширные операции	80–100 (до и после операции)	Каждые 8–24 часа, до адекватного заживления раны, затем 7 дней поддерживающей терапии с уровнем фактора 30–60%

Длительное профилактическое лечение

Для длительного профилактического лечения тяжелой формы гемофилии А рекомендуются дозы 20–40 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела каждые 2–3 дня. В некоторых случаях, особенно для молодых пациентов, может потребоваться более частое введение больших доз.

Ингибиторная форма гемофилии А

Необходимо следить за появлением ингибитора фактора VIII. Если не удастся достичь желаемого уровня активности фактора VIII в плазме пациента или если кровотечение не прекращается при введении соответствующей дозы, необходимо провести тест на наличие ингибитора. Если титр ингибиторов ниже чем 10 единиц Бетезда (ЕБ)/мл, дополнительное введение препарата БиоКлот А® может нейтрализовать ингибитор. Если титр выше 10 ЕБ/мл или имеется резкое увеличение ингибитора в ответ на введение препарата БиоКлот А®, следует рассмотреть возможность использования концентрата (активированного) протромбинового комплекса или рекомбинантного активированного фактора VIII.


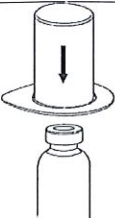
Болезнь Виллебранда с дефицитом фактора VIII

БиоКлот А® показан для заместительного лечения пациентов с болезнью Виллебранда, которые имеют пониженный уровень фактора VIII. Заместительное лечение препаратом БиоКлот А® для контроля кровоизлияния и предотвращения кровотечений, связанных с хирургической операцией, проводится так же, как при гемофилии А.

Приготовление и введение раствора препарата

Открывание флаконов, приготовление раствора и введения препарата осуществляют при строгом соблюдении правил асептики.

Нагреть закупоренный флакон с растворителем до комнатной температуры (максимально до 37 °С). Удалить крышки с флаконов с растворителем и препаратом, пробки обработать антисептическим раствором и высушить до открывания устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром. (Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром «Mix-2Vial™ 20/20» предназначено для одноразового использования; не использовать устройство в случае повреждения упаковки, а также по истечении срока годности, указанного на бумажной части блистерной упаковки следующим образом: «EXP. год-месяц»).

	1. Откройте блистерную упаковку устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром. НЕ вынимайте фильтр из блистерной упаковки!
	2. Поместите флакон с растворителем на ровную твердую чистую поверхность и крепко держите флакон. Возьмите фильтр вместе с блистерной упаковкой и острым стержнем синей части устройства проткните вертикально вниз пробку флакона с растворителем.





9. Теперь, когда восстановленный раствор набран в шприц, крепко держите цилиндр шприца (поршень шприца должен быть направлен вниз) и отсоедините устройство от шприца.

С помощью прилагаемой системы или иглы для инъекций внутривенно медленно введите раствор (максимальная скорость введения – 2 мл/мин).

БиоКлот А® следует растворять только непосредственно перед применением. Приготовленный раствор препарата во флаконе можно хранить 3 часа при температуре не выше 25 °С. Восстановленный раствор препарата, набранный в шприц, должен быть использован немедленно (препарат не содержит консервантов). Неиспользованный раствор или отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Дети.

Отсутствуют данные по применению лекарственного средства БиоКлот А® детям. Поэтому применение детям не рекомендуется.

Передозировка.

Данных о симптомах передозировки фактора свертывания крови человека VIII нет. В случае значительной передозировки могут возникнуть тромбоземболические осложнения. В таком случае показано симптоматическое лечение.

Побочные реакции.

Повышенная чувствительность или аллергические реакции, к которым могут относиться ангионевротический отек, изжога, гиперемия и острая боль в месте введения, озноб, приливы, общая крапивница, головная боль, сыпь, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, летаргия, тошнота, беспокойство, тахикардия, ощущение сжатия в груди, звон в ушах, рвота и свистящее дыхание, слабость. В некоторых случаях они могут прогрессировать до тяжелой анафилаксии (в том числе шока). Пациентам нужно сообщить о необходимости обращения к врачу в случае появления этих симптомов.

В редких случаях наблюдается повышение температуры тела, лихорадка.

У пациентов с гемофилией А могут появиться антитела (ингибиторы) к фактору VIII, что клинически проявляется отсутствием гемостатического эффекта в ответ на введение препарата БиоКлот А®. В таких случаях рекомендуется обращаться в специализированные центры по гемофилии. Применение больших доз препарата БиоКлот А® у пациентов с группами крови А, В или АВ может привести к развитию гемолитической реакции.

Системы органов	Побочные реакции	Частота случаев
Расстройства кровеносной и лимфатической системы	Коагулопатия, ингибиторы фактора VIII	Неизвестна
Психические расстройства	Беспокойство	Неизвестна
Расстройства иммунной системы	Повышенная чувствительность, анафилактическая реакция, анафилактический шок	Неизвестна
Расстройства нервной системы	Парестезии, головокружение, головная боль	Неизвестна
Нарушение зрения	Отеки век, конъюнктивит	Неизвестна
Сердечные расстройства	Тахикардия, ускоренное сердцебиение	Неизвестна
Сосудистые расстройства	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, гиперемия, бледность	Неизвестна



Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	Кашель, одышка, затрудненное дыхание	Неизвестна
Желудочно-кишечные расстройства	Тошнота, рвота	Неизвестна
Поражение кожи и подкожной ткани	Эритема, сыпь, нейродерматит, зуд, эритематозная сыпь, папулезная сыпь, крапивница, повышенная потливость, покраснение лица	Неизвестна
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Миалгия, судороги	Неизвестна
Общие нарушения и поражения в месте введения	Боль в груди, дискомфорт в груди, отеки (в том числе периферические, лицо), озноб/лихорадка, реакции в месте введения (в том числе воспаление), боль, гипертермия, неприятный привкус во рту, выраженная слабость, онемение конечностей, крапивница, отек Квинке	Неизвестна

Срок годности.

2 года.

Приготовленный раствор препарата можно хранить 3 часа при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Допускается хранение при температуре не выше 25 °С в течение 6 месяцев в любой период срока годности.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

БиоКлот А® не следует смешивать с другими медицинскими препаратами перед введением. Рекомендуется промывать общую систему для внутривенного введения 0,9 % раствором натрия хлорида до и после введения препарата БиоКлот А®.

Упаковка.

По 250 МЕ препарата и по 5 мл растворителя во флаконах. По 500 МЕ или 1000 МЕ препарата и по 10 мл растворителя во флаконах.

По 1 флакону с препаратом и по 1 флакону с растворителем вместе со средствами для растворения и введения (1 фильтр, 1 шприц одноразовый с иглой для инъекций, 1 крыльчатая инфузионная система) и инструкцией по применению вкладывают в пачку из картона коробочного.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «БИОФАРМА ПЛАЗМА», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Юридический адрес: Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37

Адрес места осуществления деятельности:

Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9;

Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.

Дата последнего пересмотра.

