

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказом Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
от \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_  
**Сертификат государственной**  
**регистрации**  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по применению медицинского иммунобиологического препарата**  
**ВioClot A®**  
**БиoКлот A®**  
**(комплекс антигемофильного фактора VIII и фактора Виллебранда)**

**Общая характеристика:**

*международное непатентованное название:* Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination;

*Основные свойства лекарственной формы:* белый или бледно-желтый гигроскопичный порошок или хрупкая масса.

**Количественный и качественный состав:**

Название ингредиента	Количество на 1 флакон							
	125 ME	200 ME	250 ME	400 ME	500 ME	750 ME	1000 ME	1500 ME
<i>Действующие вещества:</i>								
Антигемофильный фактор VIII человека	125 ME	200 ME	250 ME	400 ME	500 ME	750 ME	1000 ME	1500 ME
Фактор Виллебранда человека	62 ME	100 ME	125 ME	200 ME	250 ME	375 ME	500 ME	750 ME
<i>Вспомогательные вещества:</i>								
Альбумин человека	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг
Глицин (кислота аминокислотная)	40 мг	40 мг	40 мг	60 мг	60 мг	60 мг	60 мг	60 мг
Лизина гидрохлорид	25 мг	25 мг	25 мг	50 мг	50 мг	50 мг	50 мг	50 мг
Натрия хлорид	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг
Натрия цитрат	25 мг	25 мг	25 мг	50 мг	50 мг	50 мг	50 мг	50 мг
Кальция хлорид дигидрат	3.1 мг	3.1 мг	3.1 мг	6.2 мг	6.2 мг	6.2 мг	6.2 мг	6.2 мг
<i>Растворитель:</i>								
Вода для инъекций	5 мл	5 мл	5 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл

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

**Форма выпуска.** Лиофилизат для раствора для инъекций в комплекте с растворителем: вода для инъекций и средствами для растворения и введения.

**Код АТС.** B02B D06. Гемостатические препараты. Факторы свертывания крови. Фактор Фон

Виллебранда в комбинации с фактором свертывания VIII.

**Иммунологические и биологические свойства.** БиоКлот А<sup>®</sup> - 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.

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 двух третей до трех четвертей фактора VIII остается в кровотоке. В следующей медленной фазе период полураспада варьирует между 8-20 часами, со средним значением 12 часов.

**Показания к применению.** 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 к фактору VIII). Болезнь Виллебранда с недостаточностью фактора VIII.

**Способ применения и дозы.** Препарат необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт лечения больных гемофилией.

Препарат предназначен для внутривенного введения в виде инъекций/инфузий после растворения в соответствующем количестве воды для инъекций.

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).

#### *1. Дозирование при гемофилии А*

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

*доза БиоКлот А<sup>®</sup> (МЕ Ф VIII) = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора VIII (в %) x 0,5.*

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

#### *1.1. Кровотечения и хирургическое вмешательство*

Приведенная ниже таблица может быть использована как руководство при выборе дозировок, необходимых для профилактики кровотечений и хирургических вмешательств, а также продолжительности поддержки данного уровня фактора VIII. При определенных условиях могут потребоваться большие дозировки, особенно при начальном введении. В ходе лечения

необходимо проводить определение уровня фактора VIII в крови для расчета дозы и частоты проведения инъекций. В случае крупных хирургических вмешательств особенно важным является точный мониторинг заместительной терапии с помощью коагуляционных тестов (на активность фактора VIII). Отдельные пациенты могут отличаться по их ответу на фактор VIII.

Тип кровотечения или хирургического вмешательства	Необходимый уровень Ф VIII в плазме, (% от нормы)	Частота введения (часы)/длительность лечения (дни)
<b>Кровотечения</b>		
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
<b>Хирургия</b>		
Небольшие операции, включая удаление зубов	30–60	Каждые 24 часа, не менее 1 суток, до заживления раны
Крупные 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%

### 1.2. Длительное профилактическое лечение

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

### 2. Ингибиторная форма гемофилии А

Стоит следить за появлением ингибитора фактора VIII. Если не удастся достичь желаемого уровня активности фактора VIII в плазме пациента, или кровотечение не прекращается при введении соответствующей дозы, необходимо провести тест на наличие ингибитора. Если титр ингибиторов ниже, чем 10 единиц Bethesda (BU)/мл, дополнительное введение БиоКлот А<sup>®</sup> может нейтрализовать ингибитор. У пациентов с титром выше 10 BU/мл, или при резком увеличении ингибитора в ответ на введение БиоКлота А<sup>®</sup>, следует рассмотреть возможность использования концентрата (активированного) протромбинового комплекса или рекомбинантного активированного фактора VIII.

### 3. Болезнь Виллебранда с дефицитом фактора VIII

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

### Приготовление и введение раствора препарата:

1. Нагрейте закупоренный флакон с растворителем до комнатной температуры (максимально до 37 °С).
2. Шприцем перенесите растворитель во флакон с лиофилизатом.
3. Слегка покачайте флакон. НЕ ТРЯСИТЕ ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПЕРЕВОРАЧИВАЙТЕ ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ ДО ИЗЪЯТИЯ ЕГО СОДЕРЖАНИЯ.

После растворения препарат может содержать незначительное количество небольших сгустков или твердых частиц. Они удаляются с помощью прилагаемого фильтра. При этом концентрация фармацевтически активного ингредиента, указанная на этикетке, не снижается.

#### *4. Введение раствора:*

1. Чтобы забрать приготовленный раствор, используйте прилагаемый фильтр. Вставьте фильтр в прилагаемый одноразовый шприц и введите в резиновую крышечку флакона с растворенным препаратом. Наберите раствор в шприц через фильтр.

2. Снимите шприц с фильтра и медленно введите раствор внутривенно (максимальная скорость введения - 2 мл/мин.) с помощью прилагаемой системы.

Открытие флаконов, процедуру приготовления раствора и введения препарата осуществляют при строгом соблюдении правил асептики.

БиоКлот А<sup>®</sup> следует растворять только непосредственно перед применением. Затем раствор должен быть быстро использован (препарат не содержит консервантов). Все неиспользованные растворы следует уничтожить.

**Побочное действие.** Иногда наблюдается гиперчувствительность или аллергические реакции (в редких случаях - анафилактический шок). Лечение аллергических осложнений зависит от степени их тяжести.

У некоторых пациентов наблюдается повышение температуры тела.

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

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к активной субстанции или другим компонентам препарата.

### **Особенности применения**

#### *Предостережения*

Если при применении БиоКлот А<sup>®</sup> возникает гиперчувствительность (покраснение, жжение и зуд в месте введения, сухость, потливость, общая лихорадка, головная боль, крапивница, снижение давления, сонливость, тошнота, беспокойство, тахикардия, чувство сдавливания в груди, дрожь, рвота, хрипы), то введение необходимо прекратить. Легкие реакции можно преодолеть с помощью антигистаминных препаратов, тяжелые реакции требуют применения противошоковой терапии. При назначении максимальной суточной дозы нужно учитывать, что количество натрия может превысить 200 мг и это может повредить пациентам, находящимся на низкосолевой диете.

Формирование нейтрализующих антител, ингибиторов, является известным осложнением при лечении пациентов с гемофилией А. Эти ингибиторы представляют собой устойчивые иммуноглобулины G, направленные против прокоагулянтной активности фактора VIII. Риск развития ингибиторов коррелирует с лечением антигемофильным фактором VIII, этот риск является максимальным в течении первых 20 дней лечения. Редко ингибитор может развиваться в течении первых 100 дней терапии. Пациенты, которые лечатся фактором свертывания крови человека VIII, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением и проходить соответствующие клинические и лабораторные тесты на предмет развития ингибитора. Также см. раздел «Побочное действие».

**Применение при беременности и кормлении грудью.** Безопасность применения БиоКлот А<sup>®</sup> в период беременности не установлена. Поэтому препарат можно использовать при беременности и лактации только в случае однозначных показаний, если польза превышает риск.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нет данных о взаимодействии фактора свертывания крови человека VIII с другими медицинскими препаратами.

**Несовместимость.** БиоКлот А<sup>®</sup> не следует смешивать с другими медицинскими препаратами перед введением. Рекомендуется промывать общую систему для внутривенного введения изотоническим солевым раствором до и после введения БиоКлот А<sup>®</sup>.

**Передозировка.** Данных о симптомах передозировки фактора свертывания крови человека VIII нет.

**Срок годности.** 2 года.

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

**Условия хранения.** В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 6 месяцев в любой период срока годности.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 125 МЕ, или 200 МЕ, или 250 МЕ препарата и по 5 мл растворителя во флаконы. По 400 МЕ, или 500 МЕ, или 750 МЕ, или 1000 МЕ, или 1500 МЕ препарата и по 10 мл растворителя во флаконы.

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.

**Производитель.** ЧАО «Биофарма».

**Адрес.** Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9, тел. (044) 275-16-04, 275-91-50, 521-15-39).

В случае побочного действия (осложнения) после применения МИБП необходимо направить срочное сообщение в:

Управление лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины (01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7, тел. (044) 253-61-94);

Государственное предприятие "Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины" (03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, тел. (044) 393-75-86) и по адресу предприятия-производителя.