

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ _____
Ресстраційне посвідчення
№ _____

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 В02В 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 з приводу розвитку інгібіторів фактора VIII/фактора Віллебранда, якщо очікувану плазмову активність ф-актора 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 на 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 ендogenous 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.

Препарат необхідно застосовувати під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні хворих на гемофілію.

Препарат призначений для внутрішньовенного введення у вигляді ін'єкцій/інфузій після розчинення у відповідній кількості води для ін'єкцій.

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 плазмового 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

1. Нагрійте закупорений флакон з розчинником до кімнатної температури (максимально до 37 °С).
2. Шприцом перенесіть розчинник до флакона з ліофілізатом.
3. Злегка похитуйте флакон. НЕ ТРЯСІТЬ ФЛАКОН З ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПЕРЕВЕРТАЙТЕ ФЛАКОН З ПРЕПАРАТОМ ДО ВИЛУЧЕННЯ ЙОГО ВМІСТУ. Після розчинення препарат може містити незначну кількість невеликих згустків або твердих часток. Вони видаляються за допомогою фільтра, що додається. При цьому концентрація фармацевтично активного компонента, зазначена на етикетці, не знижується.

Введення розчину

1. Щоб набрати приготовлений розчин, слід використувати доданий фільтр. Вставити фільтр в доданий одноразовий шприц і ввести гумову кришечку флакона з розчинним препаратом. Набрати розчин в шприц через фільтр.
 2. Зняти шприц з фільтра і повільно ввести розчин внутрішньовенно (максимальна швидкість введення – 2 мл/хв) за допомогою доданої системи.
- Відкриття флаконів, процедуру приготування розчину і введення препарату здійснюють при суворому дотриманні правил асептики.
- БіоКлот А® слід розчиняти лише безпосередньо перед застосуванням. Потім розчин потрібно швидко використати (препарат не містить консервантів). Невикористаний розчин слід знищити.

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 пачці 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.

**PRESCRIBING
INFORMATION**
BioCid A

Склад

each 100 mg contains 100 IU of human fibrinogen and 100 IU of human factor VIII in combination,
Total of 200 IU activity contains:

human Viii fibrinogen factor 200 IU; and human coagulation factor VIII 100 IU

Total of 100 IU activity contains:

human Viii fibrinogen factor 100 IU; and human coagulation factor VIII 50 IU

Total of 100 IU activity contains:

human Viii fibrinogen factor 100 IU; and human coagulation factor VIII 50 IU

excipients: human albumin, glycine, l-phenylalanine, sodium hydroxide, sodium chloride, sodium citrate, calcium chloride dihydrate,

Solvent: water for injection

Factor VIII and von Willebrand activity was determined using factor VIII and von Willebrand factor concentrates

Pharmaceutical form. Lyophilisate for solution for injection compatible with solvent water for injection and agents for dissolution and injection.

Basic physical and chemical properties. white or yellowish-white lyophilized powder or clump mass

Pharmacotherapeutic group. Antihemorrhagic/ Blood coagulation factors, ATN and, BACB 01A

Pharmacological properties

Pharmacodynamic properties

Factor VIII is a highly purified lyophilized concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination, derived from human plasma and chemically purified and solvent for injection.

Coagulation factor VIII von Willebrand factor concentrate contains two subunits of VIII, vWF) possessing different physiological properties.

Factor VIII acts as a cofactor of activated factor IX, activation of the trans-esterase of factor X by activated factor IX. Activated factor X converts prothrombin into thrombin which releases fibrinogen and factor XIII in a fibrin formation. Due to the maintenance of high plasma level of factor VIII concentrate, providing necessary correction of the fibrinolytic and control of fibrinolysis. Von Willebrand factor provides adhesion of platelets in the sites of injury vessels.

Pharmacokinetic properties

Factor VIII plasma level activity achieved after administration of 100 mg of vWF-VIII concentrate

The English language text of a package leaflet for this medicinal product was adopted from the original Ukrainian language version, approved by the Ministry of Health of Ukraine and may vary from package leaflets approved in appropriate countries, depending on local regulatory requirements

Information submitted according to the data from Ukraine State Register of Medicinal Product as of February 1, 2018

APPROVED
by Order of the Ministry of
Health of Ukraine _____
No. _____
Marketing Authorisation
No. _____

**PRESCRIBING
INFORMATION**
BioClot A

Composition:

active ingredient: Von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination;

1 vial of 250 IU activity contains*:

human Von Willebrand factor 250 IU; and human coagulation factor VIII 125 IU

1 vial of 500 IU activity contains*:

human Von Willebrand factor 500 IU; and human coagulation factor VIII 250 IU

1 vial of 1,000 IU activity contains*:

human Von Willebrand factor 1,000 IU; and human coagulation factor VIII 500 IU

excipients: human albumin; glycine (aminoacetic acid); lysine hydrochloride; sodium chloride; sodium citrate; calcium chloride dihydrate;

Solvent: water for injection.

*Factor VIII and von Willebrand activity was determined using International WHO standards for factor VIII and von Willebrand factor concentrates.

Pharmaceutical form. Lyophilisate for solution for injection complete with solvent: water for injection and agents for dissolution and injection.

Basic physical and chemical properties: white or yellowish-white hygroscopic powder or crumb mass.

Pharmacotherapeutic group. Antihemorrhagics. Blood coagulation factors. ATX code B02B D06.

Pharmacological properties.

Pharmacodynamic properties.

BioClot A is a high-purity lyophilised concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination, derived from human plasma and double-virus-inactivated (heat and solvent/detergent inactivation).

Coagulation factor VIII/von Willebrand factor combination contains two molecules (FVIII, vWF) possessing different physiological properties.

Activated factor VIII acts as a cofactor of activated factor IX, accelerating the transformation of factor X into activated factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin which transforms fibrinogen into fibrin resulting in a clot formation. Due to the replacement therapy, plasma level of factor VIII increases, providing temporary correction of the factor deficiency and control of bleeding.

Von Willebrand factor mediates adhesion of platelets in the sites of injured vessels.

Pharmacokinetic properties.

Factor VIII plasma level activity achieved after administration of the drug is 80–120 % of the assumed one.

In the initial phase, distribution occurs between intravascular and extravascular sectors with an elimination half-life of 3 to 6 hours; nearly two-thirds to three-fourths of factor VIII staying in circulation. In the next slow phase, half-life period varies between 8 and 20 hours, with a mean value of 12 hours.

Clinical particulars.

Therapeutic indications.

Treatment and prophylaxis of bleedings caused by congenital or acquired factor VIII deficiency (haemophilia A, haemophilia A with inhibitors, acquired factor VIII deficiency due to spontaneous development of factor VIII inhibitor). Von Willebrand disease with factor VIII deficiency.

Contraindications.

Hypersensitivity to the active ingredient or other components of the drug.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction.

There is no information about the interaction of human coagulation factor VIII with other drugs.

Special warnings and precautions for use.

If any intravenous drugs containing a protein are used, allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, arterial hypotension, arterial hypertension, tachycardia, chest pain, dyspnoea, oedema (including swelling of the face and eyelids), urticaria, rashes, redness and itching, chills, fever and nausea are possible. Except for factor VIII proteins, the remainder of other human proteins is present in the drug.

Anaphylaxis, including anaphylactic shock, has been reported with the use of other drugs containing VIII and Von Willebrand factors, so these effects may also be associated with BioClot A use.

The patient's condition should be carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. If symptoms of anaphylaxis occur, patients should immediately discontinue the drug administration. In the case of anaphylactic shock, modern, standard shock treatment should be used.

Before BioClot A prescription, it is important to identify a coagulation deficiency in the patient: VIII or Von Willebrand factors deficiency.

Patients should be screened for the development of VIII/Von Willebrand factors inhibitors if the expected plasma activity of VIII/Von Willebrand factors is not achieved or if bleeding is not controlled.

A known complication of the treatment of patients with haemophilia A is the formation of neutralising antibodies (inhibitors) of VIII factor. Usually, the effect of these inhibitors, immunoglobulins IgG, is directed against the procoagulant activity of VII factor. Their activity is determined in Bethesda units (BU) per 1 mL of plasma using a modified Bethesda analysis. Inhibitors were reported predominantly in previously untreated patients. The risk of inhibitors development is proportional to VIII factor activity and is maximal for the first 20 days of treatment, and also depends on other genetic factors and environmental conditions. In rare cases, inhibitors could appear after the first 100 days of treatment. After the transfer of patients who had been treated for more than 100 days and in which inhibitors were formed, cases of re-occurrence of inhibitors (low titre) were observed from one drug of recombinant factor VIII to another.

In patients with the 3rd type of Von Willebrand disease, the appearance of neutralising antibodies (inhibitors) to the Von Willebrand factor is possible. Antibodies can cause anaphylaxis, therefore, patients with a history of anaphylaxis should be screened for the presence of a Von Willebrand factor inhibitor.

Patients receiving treatment with a recombinant coagulation VIII factor require careful clinical monitoring with laboratory tests for inhibitors presence.

Long-term treatment with drugs containing Von Willebrand factor may cause excessive growth of VIII factor.

Prescribing a maximum daily dose, it should be taken into account that the amount of sodium may exceed 200 mg which could be harmful to patients who are adhering to the low-sodium diet.

Cases of thromboembolism were reported in patients with Von Willebrand disease who received VIII/Von Willebrand factors as substitution therapy. In patients with venous thromboembolism in history, a high level of endogenous VIII factor has been associated with an increased risk of a further thrombotic formation. Prophylaxis of venous thromboembolism should be performed.

There is a risk of thrombotic reactions, especially in patients with clinical or laboratory risk factors. Thus, the state of patients at risk should be monitored for the early signs of thrombosis. Prophylaxis of venous thromboembolism should be started in accordance with current recommendations.

Patients with A, B or AB blood group may have a haemolytic reaction after repeated dosing at short intervals or at very high doses.

Using medicinal products from human blood or blood plasma, standard measures are taken to prevent transmission of infectious pathogens. These include the careful selection of donors, testing of individual portions and plasma pools for markers of viruses and infections, inclusion of effective production steps to inactivate/destroy viruses. Nevertheless, the introduction of medicinal products made from human blood or plasma can not completely exclude the possibility of transmitting infectious agents, including unknown or new viruses and other pathogens.

Taken measures are considered to be effective against enveloped viruses, such as the human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, as well as for non-enveloped viruses, such as hepatitis A virus. These measures may have limited efficacy against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Infection with parvovirus B19 may have serious consequences for pregnant women (fetal infections) and persons with immunodeficiency or increased erythropoiesis (e.g. with haemolytic anaemia).

Consideration should be given to vaccination (against hepatitis A and B) to patients who regularly/repeatedly receive VIII factor drugs.

It is recommended for a patient to record the name and a batch number of the drug each time BioClot A is administered.

Pregnancy and breastfeeding.

Safety of the use of BioClot A during pregnancy is not established. Therefore, the drug can be used during pregnancy or breastfeeding only in the case of unambiguous indications, if the benefit outweighs the risk.

Effects on ability to drive and use machines.

Usually, there is no impact on the ability to drive or work with other mechanisms. But the possibility of nervous system adverse reactions development should be taken into account.

Posology and method of administration.

The drug should be used under the supervision of a physician who has an experience in the treatment of haemophilic patients.

The drug is intended for intravenous administration as injections/infusions after dissolution in the appropriate amount of water for injection.

Dosage and duration of the replacement therapy depend on the extent of factor VIII deficiency, location, and intensity of bleeding and also on the clinical state of the patient.

The amount of factor VIII is expressed in international units (IU) which are calculated in accordance with the International Standard of WHO for factor VIII concentrates. Factor VIII activity is expressed either as the percentage (compared to normal plasma) or as international units (in compliance with the International Standard of WHO for factor VIII concentrates).

Dosage in haemophilia A

Calculation of necessary doses of factor VIII is based on the empirical formula: 1 IU of factor VIII per kg of body weight increases plasma factor VIII activity by 1.5 % – 2 %. Considering initial factor VIII plasma activity of the patient, a dose is calculated by the following formula:

the dose of BioClot A (IU of factor VIII) = body weight (kg) x desired increase of factor VIII (%) x 0.5.

To determine the amount and frequency of administration, clinical efficacy should be taken into consideration in each case.

Bleedings and surgery

The table presented below could be used as a guideline when choosing a dosage necessary for the prevention of bleedings and in surgeries and also the duration of maintaining the certain factor VIII level. Under certain conditions, higher doses could be necessary, especially at the initial administration. In the course of the treatment, blood factor VIII level should be determined to calculate doses and frequency of injections. In the case of major surgeries, accurate monitoring of replacement therapy with the help of coagulation tests (factor VIII activity) is of special importance. The response to VIII factor in individual patients may vary.

The type of bleeding or surgery	Necessary factor VIII plasma level, (% of normal)	Frequency of administration (hours)/treatment duration (days)
Bleedings		
Early haemarthrosis, haemorrhages into muscles or oral cavity	20–40	Every 12–24 hours, for not less than 1 day, till the haemorrhage is cured or the wound is healed
Major haemarthrosis, muscle bleedings or haematoma	30–60	Every 12–24 hours, for 3–4 days, till the pain is cured and mobility restored
Life-threatening bleedings, such as skull surgeries, throat, and gastrointestinal bleedings	60–100	Every 8–24 hours, till the threat to life is eliminated
Surgery		
Minor surgeries, including tooth extraction	30–60	Every 24 hours, for not less than 1 day, till the wound is healed
Major surgeries	80–100 (before and after the surgery)	Every 8–24 hours, till the adequate wound healing, then for 7 days maintenance therapy with the factor level 30–60 %

Long-term preventive treatment

For long-term preventive treatment of severe haemophilia A, recommended doses are 20–40 IU of factor VIII per kg of body weight every 2–3 days. In some cases, especially in young patients, more frequent administration of high doses may be required.

Haemophilia A with inhibitors

It is worth to observe factor VIII inhibitor development. If desired factor VIII plasma activity level cannot be achieved in the patient, or the bleeding does not stop after administration of the appropriate dose, a test for the presence of inhibitor should be performed. If inhibitor titre is below 10 Bethesda Units (BU) per 1 mL, additional administration of BioClot A may neutralise the inhibitor. If the titre is higher than 10 BU/mL or there is a sharp increase of the inhibitor in response to the administration of BioClot A, the use of a prothrombin complex (activated) or a recombinant activated factor VIII should be considered.

Von Willebrand disease with factor VIII deficiency

BioClot A is indicated for replacement therapy in patients with von Willebrand disease who have a decreased level of factor VIII. Replacement therapy with BioClot A for haemorrhage control and surgery-associated bleeding prevention is carried out the same way as in haemophilia A.

Preparation and injection of the drug solution:

1. Heat the corked vial with the solvent to a room temperature (maximum up to 37 °C).

2. Transfer the solvent with a syringe into the vial with lyophilisate.
3. Swing the vial gently. **DO NOT SHAKE THE VIAL WITH THE DRUG. DO NOT TURN OVER THE VIAL WITH THE DRUG TILL ITS CONTENT IS TAKEN OUT.** After dissolution, the drug may contain a few small clots or solid particles. They are removed with the help of the filter provided. At that, the concentration of the active pharmaceutical ingredient indicated on the label does not reduce.

Injection of the solution

1. To draw the solution prepared, use the filter provided. Put the filter into the provided disposable syringe and insert it into a rubber stopper of the vial with the dissolved drug. Draw the solution into the syringe through the filter.
2. Take the syringe off the filter and slowly inject the solution intravenously (maximal rate of injection is 2 mL/min) with the help of the system provided.

Opening of vials, as well as the procedures for preparing the solution and injection of the drug, are carried out under the strict adherence to the aseptic rules.

BioClot A should be dissolved only just before the use. Then the solution should be quickly used (the drug does not contain any preservatives). Unused solution should be destroyed.

Paediatric population.

There are no data available on the use of BioClot in children. Therefore, the use of the drug for children is not recommended.

Overdose.

There is no information about the overdose of human coagulation factor VIII. In case of significant overdose, thromboembolic complications may occur. In this case symptomatic treatment is indicated.

Adverse reactions.

Hypersensitivity or allergic reactions including angioneurotic oedema, heartburn, hyperaemia and acute pain at the injection site, chills, flashes, general urticaria, headache, rash, arterial hypotension, arterial hypertension, lethargy, nausea, anxiety, tachycardia, feeling of compression in the chest, ringing in the ears, vomiting and wheezing, weakness. In some cases, they could be a progression to severe anaphylaxis (including anaphylactic shock). Patients should seek medical advice if these symptoms occur.

In rare cases, there is an increase of body temperature, fever.

In patients with haemophilia A, antibodies (inhibitors) against factor VIII may develop, which manifests as the absence of haemostatic effect in response to administration of BioClot A. In such cases, it is recommended to consult with specialised haemophilia centres. Administration of high doses of BioClot A in patients with A, B or AB blood types may lead to the development of haemolytic reaction.

System Organ Class	Adverse reactions	Cases frequency
Circulatory and lymphatic system disorders	Coagulopathy, VIII factor inhibitors	Unknown
Mental disorders	Anxiety	Unknown
Immune system disorders	Hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock	Unknown
Nervous system disorders	Paraesthesia, dizziness, headache	Unknown
Visual impairment	Swelling of the eyelids, conjunctivitis	Unknown
Heart disorders	Tachycardia, rapid heartbeat	Unknown
Vascular disorders	Arterial hypotension, arterial hypertension, hyperaemia, skin pallor	Unknown

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, shortness of breath, difficult breath	Unknown
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Unknown
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema, rash, neurodermatitis, itching, erythematous rash, papillary rash, urticaria, sweating, face hyperaemia	Unknown
Musculoskeletal system and connective tissue disorders	Myalgia, cramps	Unknown
General disorders and lesions at the injection site	Chest pain, chest discomfort, oedema (including peripheral, facial), chills/fever, reactions at the injection site (including inflammation), pain, hyperthermia, bad taste in the mouth, weakness, numbness of the limbs, urticaria, angioedema	Unknown

Shelf-life.

2 years.

Prepared drug solution may be stored for 3 hours at a temperature below 25 °C.

Storage conditions.

Store in the original package to protect from light at a temperature of 2 to 8 °C. It is allowed to store the drug at a temperature below 25°C during any 6 months period of the shelf life.

Keep out of the reach of children.

Incompatibilities.

BioClot A should not be mixed with other drugs before administration. It is recommended to wash the common system for intravenous infusion with 0.9 % solution of sodium chloride before and after administration of BioClot A.

Package.

250 IU of the drug and 5 mL of the solvent in vials. 500 IU or 1,000 IU of the drug and 10 mL of the solvent in vials.

1 vial with the drug and 1 vial with the solvent together with means for solution and administration (1 filter, 1 disposable syringe with a needle for injection, 1 winged infusion set) are put into a box-board package.

Prescription category.

By prescription.

Manufacturer.

BIOPHARMA PLASMA LLC, Ukraine.

Manufacturer's location and business address.

Legal address: 37 Kyivska St., Bila Tserkva, 09100, Kyiv region, Ukraine.

Business address:

9 Mykoly Amosova St., Kyiv, 03680, Ukraine.

37 Kyivska St., Bila Tserkva, 09100, Kyiv region, Ukraine.

Date of revision of the text.

This translation from Ukrainian into English was made by professional translator from ABBYY Language Services 2018, April 11th.

Translation was certified by Director Karpyuk Sergiy.



Упаковка	Упаковка
Упаковка	Упаковка
Упаковка	Упаковка
Упаковка	Упаковка

ТОВ "АБІ ЛЕНГ" ІН
СЕРВІСІЗ

Ідентифікаційний код: 35332487
БЮРО ПЕРЕЛІДІВ
ТЕЛ. (044) 591-29-47

Всього в цьому документі прономеровано, прошито, скріплено печаткою та підписом
[Підпис]
аркушів.

