RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROVERTINUM
600 UI polvere e solvente per soluzione per infusione
Concentrato di Fattore VII Umano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Provertinum si presenta come polvere liofilizzata contenente nominalmente 600 UI* di fattore VII umano della coagulazione per flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 60 UI/ml (600 UI / 10 ml) di fattore VII umano della coagulazione una volta ricostituito con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

L'attività (UI) è determinata usando il saggio cromogenico della Farmacopea europea utilizzando lo standard internazionale della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'attività specifica di Provertinum è ≥ 2 UI di fattore VII/mg di proteine.

Il prodotto ricostituito contiene non oltre 20 UI FII / 100 UI FVII, non oltre 15 UI FIX / 100 UI FVII e non oltre 35 UI FX / 100 UI FVII.

Eccipienti con effetto noto
Provertinum contiene circa 40 mg di sodio per flaconcino.

Inoltre, contiene eparina sodica (max. 0,5 UI / UI FVII).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* La concentrazione di fattore VII è stata determinata rispetto allo Standard Internazionale per i concentrati di fattore VII della World Health Organisation (WHO – Organizzazione mondiale della Sanità)

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.
Polvere liofilizzata o solido friabile dal colore bianco o leggermente colorato. Dopo ricostituzione la soluzione ha un pH compreso fra 6,5 e 7,5 ed una osmolalità non inferiore a 240 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il campo di applicazione di Provertinum comprende tutte le emorragie causate da disturbi congeniti o acquisiti della coagulazione dovuti esclusivamente o in parte ad una carenza del fattore VII.

Disturbi congeniti della coagulazione con carenza di fattore VII
I pazienti affetti da ipo o a-proconvertinemia (carenza del fattore VII) necessitano la sostituzione del fattore VII carente nelle seguenti condizioni:

- Emorragie spontanee o traumatiche

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Interventi chirurgici

In caso di carenza congenita di fattore VII la somministrazione di Provertinum è sufficiente a normalizzare il quadro della coagulazione.

Disturbi acquisiti della coagulazione con carenza di fattore VII

Questi comprendono malattie epatiche acute e croniche, come pure l'ingestione accidentale o a scopo suicida di anticoagulanti orali.

Per entrambi i gruppi possiamo riportare le seguenti indicazioni:

- Biopsia o interventi chirurgici
- Emorragie spontanee o traumatiche
- Coma epatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nella terapia sostitutiva con i fattori della coagulazione.

In considerazione della rarità della malattia, i dati a disposizione circa l'uso clinico di prodotti a base di fattore VII sono limitati. Per tale motivo possono essere fornite solo linee guida generali sul dosaggio, mentre i dosaggi individuali necessari possono essere identificati esclusivamente sulla base di determinazioni regolari dei livelli plasmatici di fattore VII e del continuo monitoraggio della condizione clinica del paziente.

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VII, dalla localizzazione e dalla entità della emorragia oltre che dalle condizioni cliniche del paziente. Il rapporto fra il livello residuo individuale di fattore VII e la tendenza clinica alle emorragie è meno stabile rispetto all'emofilia classica.

Il numero di unità di fattore VII somministrato è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate al corrente standard WHO per i medicinali a base di fattore VII. L'attività di fattore VII plasmatica è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per i concentrati di fattore VII).

Una Unità Internazionale (UI) dell'attività di fattore VII è equivalente alla quantità di fattore VII contenuta in 1 ml di plasma umano normale.

Il calcolo della dose richiesta di fattore VII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VII per kg di peso corporeo incrementa l'attività del fattore VII plasmatico di circa 1,9 % (0,019 UI/ml) rispetto all'attività normale.

La dose richiesta è determinata usando la seguente formula:

* (poiché 1/0,019 = 52,6)

La terapia sostitutiva di mantenimento deve essere protratta in modo costante fino all'assorbimento completo dell'emorragia tissutale o fino alla guarigione completa delle ferite. Essa deve essere controllata mediante la ripetuta esecuzione dei test della coagulazione.

Nelle carenze acquisite di fattore VII una normalizzazione del quadro emorragico può essere sicuramente raggiunta soltanto mediante la somministrazione combinata di Provertinum e di Protromplex Tim 3; comunque bisogna ricordare che la dose di Provertinum deve risultare doppia di quella di Protromplex Tim 3 a causa del diverso tempo di emivita. L'efficacia della terapia sostitutiva con Provertinum o con Protromplex Tim 3 associato a Provertinum viene controllata mediante il tempo di tromboplastina (test di Quick) o più esattamente con il Thrombotest ed il Normotest. La

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ricerca quantitativa viene eseguita mediante determinazione dell'attività del fattore VII. Una diminuzione del fattore V che si verifica soltanto nelle malattie epatiche parenchimatose gravi non viene normalizzata dal trattamento combinato di Protromplex Tim 3 e Provertinum.
Nel caso di pazienti che devono sottoporsi ad una biopsia o ad un intervento chirurgico, il livello di fattore VII deve essere elevato al 50% per alcuni giorni. Questo si può controllare mediante il tempo di tromboplastina (test di Quick) o con il Normotest.

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre orientarsi verso l'efficacia clinica nei singoli casi. Questo risulta particolarmente importante nel trattamento del deficit di fattore VII, dal momento che la tendenza emorragica individuale non è strettamente correlata all'attività plasmatica di fattore VII come misurata nei test di laboratorio.

Gli intervalli tra le dosi devono essere adattati alla breve emivita in circolo del fattore VII, di circa 3-5 h. Quando Provertinum viene somministrato per iniezione/infusione intermittente, un intervallo di 6-8 h tra le dosi è spesso adeguato.

In genere nel trattamento di deficit di fattore VII sono necessari livelli più bassi del fattore carente, in rapporto all'attività nel plasma normale, in confronto all'emofilia classica (emofilia A e B). La seguente tabella può essere usata come guida per la somministrazione di iniezioni / infusioni intermittenti sulla base dell'esperienza clinica limitata. Non esiste evidenza medica sulla base di studi clinici sull'efficacia.

Grado di emorragia/ Tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VII necessario UI/ml*	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
Emorragia minore	0,10-0,20	Una singola dose
Emorragia grave	0,25-0,40 (picco minimo)	Per 8-10 giorni o fino a completa guarigione**
Interventi chirurgici minori	0,20-0,30	Una singola dose prima dell'intervento o, se il rischio emorragico stimato è più grave, fino all'avvenuta cicatrizzazione
Interventi chirurgici maggiori	Pre-intervento >0,50 Successivamente 0,25-0,45 (picco minimo)	Per 8-10 giorni o fino a completa cicatrizzazione**

* 1 UI/mL = 100 UI/dL = 100% del plasma normale. L'attività plasmatica del fattore VII viene espressa come percentuale (relativa al plasma normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per il fattore VII nel plasma).

** Sulla base del giudizio clinico nel caso individuale, dosi minori possono essere sufficienti verso il termine del trattamento purché sia stata raggiunta un'emostasi adeguata.

I dati a disposizione sono insufficienti per raccomandare la somministrazione di Provertinum nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Modo di somministrazione
Il prodotto ricostituito deve essere somministrato per via endovenosa.
Somministrare la soluzione lentamente (non più di 2 ml al minuto).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per le modalità di ricostituzione seguire le istruzioni riportate al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Provertinum non deve essere utilizzato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Rischio elevato di trombosi o di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) (vedere paragrafo 4.4).
- Allergia nota all'eparina o storia di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

AVVERTENZE
Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, sono state riportate con l'uso di prodotti a base di fattore VII. Reazioni di ipersensibilità sono state riportate anche con Provertinum (vedere paragrafo 4.8).
In caso di reazione allergica o di tipo anafilattico, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente. In caso di shock deve essere avviato il trattamento medico standard per tale condizione.
I pazienti e/o coloro che li assistono devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità. Se si presentano tali sintomi, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.
In caso di shock, devono essere rispettati gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

Il prodotto contiene altre proteine umane, essendo un concentrato di fattore VII plasmaderivato.

Le misure standard per prevenire infezioni causate dall'uso di prodotti medicinali preparati con sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per i marker specifici delle infezioni e l'inclusione di efficaci step produttivi per l'inattivazione / rimozione virale.

Ciononostante, in caso di somministrazione di prodotti medicinali preparati con sangue o plasma di origine umana non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per i virus sconosciuti o emergenti e per altri agenti patogeni.
Le misure intraprese vengono considerate efficaci per i virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'Epatite B (HBV), il virus dell'Epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'Epatite A.

Le misure intraprese possono avere una efficacia limitata verso i virus non capsulati quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o con eritropoiesi aumentata (es. in caso di anemia emolitica). (Vedere paragrafo 4.6).

Deve essere presa in considerazione una adeguata vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti sottoposti a trattamento regolare o ripetuto con prodotti a base di fattore VII umano plasmaderivati.

Provertinum viene prodotto da plasma umano. Il rischio di trasmissione di agenti infettivi viene comunque ridotto da:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- selezione dei donatori mediante un esame medico e lo screening delle singole donazioni per lo HBsAg e gli anticorpi anti-HIV ed anti-HCV e dei pool di plasma per lo HBsAg e gli anticorpi anti-HIV.
- effettuazione del test per la ricerca di materiale genomico di HCV, HBV e HIV-1 e –2 nel pool di plasma;

Provertinum è ottenuto da un pool di plasma di donatori selezionati e costantemente controllati per accertarne l'idoneità alla donazione.
Per la produzione di Provertinum sono utilizzate esclusivamente unità di plasma provenienti da Centri di Plasmaferesi autorizzati e controllate per l'assenza dell'antigene HBs e per l'assenza degli anticorpi anti-HIV ed anti-HCV. Durante il processo di produzione Provertinum è sottoposto ad un termotrattamento specifico a vapore (10 ore a 60°C ed 1 ora a 80°C) e ad uno step di nanofiltrazione atti a ridurre ulteriormente il potenziale rischio di trasmissione di infezioni virali. In campioni di Provertinum contaminati con quantità note di HIV, questo metodo di inattivazione virale ha neutralizzato almeno 10^6 unità infettanti di HIV in vitro/ml in 3 ore. La determinazione del titolo di HIV è stata effettuata mediante incubazione con cellule HT-H9 e susseguente dosaggio della transcriptasi inversa nel surnatante delle cellule.
In conformità alle raccomandazioni del CPMP ed alle normative emanate dalla competente Autorità Sanitaria, questo preparato è stato prodotto da un pool di plasma umano ottenuto esclusivamente da singole donazioni risultate negative alla ricerca di anticorpi anti-HCV.

In pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VII della coagulazione umano esiste un rischio di trombosi o di Coagulazione Intravascolare Disseminata. I pazienti trattati con fattore VII della coagulazione umano devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di coagulazione intravasale o trombosi. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, usare cautela quando si somministra fattore VII della coagulazione umano a pazienti con storia di malattia coronarica, a pazienti epatopatici, a pazienti in fase post-operatoria, ai neonati o a pazienti a rischio di fenomeni tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata. In ognuna delle situazioni suddette il beneficio potenziale del trattamento con Provertinum deve essere bilanciato con il rischio di queste complicazioni.
La terapia sostitutiva con fattore VII umano (incluso Provertinum) può indurre la formazione di anticorpi circolanti inibitori del fattore VII. In caso di insorgenza di inibitori, tale condizione si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica.

<u>Sodio</u>
Questo medicinale contiene circa 40 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si conoscono interazioni farmacologiche con altri medicinali.

Interazioni con test di laboratorio
Quando si effettuano test della coagulazione sensibili all'eparina in pazienti che ricevono alte dosi di Fattore VII della coagulazione umano si deve tenere conto dell'eparina somministrata con il prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli effetti di Provertinum sulla fertilità non sono stati stabiliti durante studi clinici controllati.
La sicurezza d'uso del fattore VII della coagulazione umano durante la gravidanza non è stata dimostrata nell'ambito di studi clinici controllati.
Gli studi su animali non sono adatti a valutare la sicurezza in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrio/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medico pertanto deve prescrivere Provertinum solo se strettamente necessario.
Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da Parvovirus B19.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato riportato alcun effetto del prodotto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse basate su dati ottenuti da studi clinici ed esperienza post-marketing per Provertinum

La frequenza delle reazioni avverse è stata valutata sulla base dei seguenti criteri:
molto comune (≥1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥ 1/10.000, <1/1.000) e molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in uno studio clinico su 57 pazienti pediatrici e adulti con deficit congenito di fattore VII, ai quali è stato somministrato Fattore VII concentrato per il controllo degli episodi acuti di sanguinamento, la copertura chirurgica, e per la profilassi a lungo termine degli episodi emorragici. Nel corso di questo studio, ci sono stati 8.234 giorni di esposizione al Fattore VII concentrato.

La tabella seguente include le reazioni avverse riportate dallo studio clinico, elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità, ove possibile.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE VASCOLARI	**Rossore**	Comune[a]
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	**Rash**	Comune[a]
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	**Piressia**	Comune[a]
	Dolore toracico	Comune[a]
	Sensazione di testa annebbiata	Comune[a]

[a]La frequenza si basa sul numero di pazienti che hanno manifestato eventi avversi considerati come almeno possibilmente correlati sulla base della valutazione dello sperimentatore, e considerati come almeno possibilmente associati da Baxter Healthcare Corporation.

La tabella seguente include le reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing, elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità, ove possibile.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	**Inibizione del fattore VII (Anticorpo anti-fattore VII positivo)**	Non nota
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	**Reazione di ipersensibilità**	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito	Frequenza
DISTURBI PSICHIATRICI	**Stato confusionale**	Non nota
	Insonnia	Non nota
	Stato di irrequietezza	Non nota
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	**Trombosi venosa cerebrale**	Non nota
	Vertigini	Non nota
	Disestesia	Non nota
	Cefalea	Non nota
PATOLOGIE CARDIACHE	**Aritmia**	Non nota
	Ipotensione	Non nota
PATOLOGIE VASCOLARI	**Trombosi venosa profonda**	Non nota
	Tromboflebite superficiale	Non nota
	Vampate	Non nota
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	**Broncospasmo**	Non nota
	Dispnea	Non nota
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	**Diarrea**	Non nota
	Nausea	Non nota
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	**Prurito**	Non nota
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	**Senso di fastidio al torace**	Non nota

I seguenti effetti indesiderati si basano sull'esperienza post-marketing con farmaci appartenenti alla stessa classe:

- **Reazioni allergiche o di tipo anafilattico:**
  Sono state osservate in rari casi.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**
  È stato osservato in rari casi un aumento della temperatura corporea.

Sono stati riportati orticaria e vomito.

- **Patologie vascolari:**
  Raramente, in seguito alla somministrazione di fattore VII della coagulazione umano, possono verificarsi episodi tromboembolici (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati ictus, infarto del miocardio, trombosi arteriosa, embolia polmonare e coagulazione intravascolare disseminata.

Per la sicurezza relativamente agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

L'impiego di alti dosaggi di prodotti contenenti fattore VII (prodotti a base di complesso protrombinico) è stato associato a casi di infarto miocardico, Coagulazione Intravascolare Disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. Pertanto, in caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche è aumentato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici. Fattore VII di coagulazione, codice ATC: B02BD05
Il fattore VII è uno dei fattori della coagulazione del sangue sintetizzati nel fegato per mediazione della vitamina K e presenti nel plasma umano normale. È una glicoproteina a catena singola con una massa molecolare di circa 50.000 Dalton. Il fattore VII è lo zimogeno della serin-proteasi attiva "Fattore VIIa" attraverso la quale si innesca il sistema estrinseco della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale-fattore VIIa attiva i fattori IX e X della coagulazione, con conseguente formazione dei fattori IXa e Xa. Con l'ulteriore propagazione della cascata della coagulazione viene generata la trombina, il fibrinogeno viene convertito in fibrina e si forma un coagulo. La normale generazione di trombina riveste anche un'importanza vitale per la funzione piastrinica nell'ambito dell'emostasi primaria. Il deficit congenito di fattore VII è un disordine recessivo autosomale. La somministrazione di fattore VII umano determina un aumento del livello plasmatico di fattore VII e può correggere temporaneamente il difetto coagulativo dei pazienti nei quali tale fattore è carente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per quanto concerne la farmacocinetica, trattandosi di proteine plasmatiche omologhe (di origine umana) il prodotto segue il normale processo metabolico fisiologico.
Il recupero in vivo determinato successivamente alla somministrazione di Provertinum è approssimativamente del 60-100% e l'emivita biologica di 3-5 ore circa.
La seguente tabella riassume i risultati di uno studio farmacocinetico su "Recupero ed emivita del concentrato di fattore VII termotrattato a vapore" e riporta i seguenti dati farmacocinetici sul recupero incrementale (IR), l'area sotto la curva (AUC), il tempo di residenza media (MRT), la clearance (C1), il volume di distribuzione dello stato stazionario (Vss), l'emivita (HL) sia alla fase iniziale (HL1) che alla fase di eliminazione (HL2).

Risultati:

	IR	AUC	MRT	C1	Vss	HL	HL1	HL2
Min	1,6	1,9	3,8	100	503	2,7	0,21	2,5
Q1	1,7	3,9	5,5	206	1345	3,8	0,68	2,7
Mediana	1,9	4,3	6,9	326	1893	4,8	1,19	3,1
Q3	3,0	7,2	7,4	396	3377	5,1	1,87	5,3
Max.	3,4	9,8	15,1	531	6410	10,5	2,79	10,8

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VII contenuto in Provertinum è un normale componente del plasma umano e la sua azione è uguale a quella del fattore VII endogeno.
Il test di tossicità con singole dosi non ha alcuna rilevanza in quanto dosi maggiori determinano un sovraccarico. Il test di tossicità con dosi ripetute in modelli animali non è fattibile a causa dello sviluppo di anticorpi verso le proteine autologhe che interferiscono con i test successivi. Dal momento che non esiste un'evidenza clinica di cancerogenicità o di mutagenicità, gli studi sperimentali, in particolare in specie eterologhe, non sono considerati necessari.

Il preparato, alle dosi e per la via di somministrazione consigliate in terapia umana, è praticamente privo di tossicità acuta sui comuni animali da laboratorio. I risultati degli esperimenti eseguiti nel topo, nel ratto e nel coniglio, evidenziano infatti come il preparato, anche a dosi molto elevate non abbia provocato alcuna manifestazione tossica né abbia dato luogo a letalità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Eparina sodica
Sodio citrato diidrato
Sodio cloruro

Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti inclusa l'eparina.
Per la somministrazione impiegare esclusivamente il set infusionale fornito con la confezione, in quanto, a causa dell'adsorbimento di fattore VII alla superficie interna di alcuni dispositivi infusionali può verificarsi il fallimento della terapia.

6.3 Periodo di validità

Il prodotto liofilizzato ha un periodo di validità di 3 anni.
Dopo ricostituzione Provertinum deve essere usato immediatamente, in quanto il prodotto non contiene conservanti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Trascorsa la data di scadenza riportata sull'etichetta e sul confezionamento, il prodotto non deve essere più utilizzato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Provertinum è disponibile in un flaconcino di polvere liofilizzata da 600 UI, da disciogliere in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Provertinum si presenta in flaconcini monodose in vetro di tipo II con tappi in gomma. Il solvente si presenta in flaconcini monodose in vetro di tipo I con tappi in gomma. Ciascuna confezione contiene inoltre un set per la ricostituzione e l'iniezione.
Il prodotto è disponibile nelle seguenti confezioni:

Provertinum "600 UI polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino di polvere da 600 UI + 1 flaconcino di solvente da 10 ml + set per ricostituzione ed infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Provertinum deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione.
Per la somministrazione impiegare esclusivamente il set infusionale fornito con la confezione.

Un eventuale residuo non deve essere riutilizzato.

Ricostituzione della polvere

1. Riscaldare il flaconcino chiuso contenente il solvente (10 ml) a temperatura ambiente (non oltre i 37°C).
2. Togliere i dischetti protettivi dai flaconcini del liofilizzato e del solvente (fig.1) e disinfettare i tappi di gomma dei due flaconcini.
3. Le due estremità dell'ago di trasferimento sono protette da due cappucci in plastica congiunti da un punto di saldatura. Ruotare uno dei cappucci per rompere il punto di saldatura (fig.2), liberare l'ago ed inserirlo nel tappo di gomma del flaconcino del solvente (fig.3).
4. Togliere l'altro cappuccio dell'ago di trasferimento avendo cura di non toccare l'ago.
5. Capovolgere il flaconcino del solvente ed introdurre l'estremità libera dell'ago di trasferimento fino a metà della sua lunghezza nel tappo di gomma del flaconcino del liofilizzato (fig.4). Poiché il flaconcino con la sostanza liofilizzata è sottovuoto, il solvente verrà aspirato all'interno.
6. Separare il flaconcino del solvente, con l'ago inserito, dal flaconcino del liofilizzato (fig.5) ed agitare leggermente quest'ultimo per favorirne il discioglimento.
7. Dopo il completo discioglimento della sostanza liofilizzata inserire l'ago da sfiato (fig.6); la schiuma eventualmente formatasi si dissolverà rapidamente. Togliere l'ago da sfiato.

Somministrazione

1. Ruotare il cappuccio protettivo dell'ago filtro per rompere la saldatura e toglierlo.
   Applicare l'ago filtro alla siringa monouso ed aspirare la soluzione nella siringa (fig.7).
2. Togliere l'ago filtro ed applicare alla siringa l'ago per iniezione (o l'ago a farfalla).
   Somministrare la soluzione lentamente (non oltre 2 ml/min.) per via endovenosa.
3. Per il trattamento domiciliare assicurarsi che gli aghi e le siringhe utilizzati vengano rimessi nella scatola del set di ricostituzione e che venga riportato al centro emofilia.

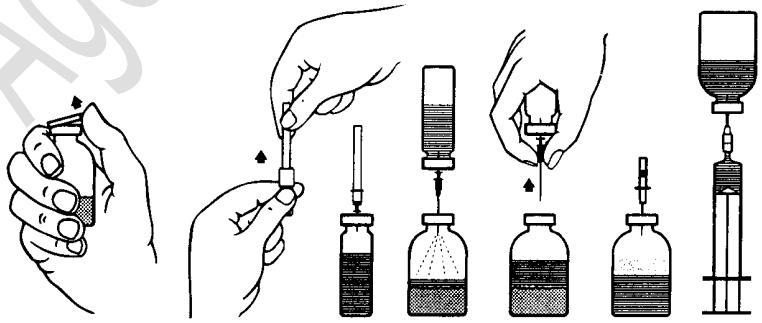

fig. 1 fig. 2 fig. 3 fig. 4 fig. 5 fig. 6 fig. 7

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Qualora la soluzione venga somministrata con set da infusione, è indispensabile che esso sia munito di filtro.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Il colore della soluzione può variare da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Non usare soluzioni torbide o con depositi. Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente per rilevare eventuale particolato e cambiamento del colore prima della somministrazione.

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, 1221 Vienna

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Provertinum "600 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino di polvere da 600 UI + 1 flaconcino di solvente da 10 ml + set per ricostituzione ed infusione A.I.C. n. 024748042

9. DATA DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).