RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ALFAFERONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALFAFERONE 1.000.000 UI/ML soluzione iniettabile
ALFAFERONE 3.000.000 UI/ML soluzione iniettabile
ALFAFERONE 6.000.000 UI/ML soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	1.000.000 UI	3.000.000 UI	6.000.000 UI
Una fiala da 1 ml di soluzione contiene:			
- Interferone alfa naturale leucocitario U.I.	1.000.000	3.000.000	6.000.000

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare, sottocutaneo ed endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ALFAFERONE trova indicazione nel trattamento di:
a) Neoplasie del sistema linfatico ed emopoietico:
- Leucemia a cellule capellute (Tricoleucemia)
- Mieloma multiplo: terapia di mantenimento per i pazienti in remissione obbiettiva della malattia dopo trattamento di induzione
- Linfoma non Hodgkin: nel linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica come integrazione della chemioterapia con doxorubicina, ciclofosfamide, teniposide e prednisolone
- Micosi fungoide
- Leucemia mieloide cronica

b) Neoplasie solide:
- Sarcoma di Kaposi nei pazienti affetti da AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita) senza storia di infezioni opportunistiche
- Sensibile giovamento è stato riscontrato in una parte di pazienti affetti da carcinoma renale e melanoma maligno

c) Malattie virali:
- Epatite B: trattamento di pazienti adulti con epatite cronica attiva B che presentano markers di replicazione virale, ad esempio positivi per HBV-DNA, DNA polimerasi o HBeAg
- Epatite cronica C: riduzione a breve termine dell'attività della malattia in pazienti adulti con epatite cronica attiva da virus C con elevati enzimi epatici e senza scompenso epatico. Nel trattamento dell'epatite cronica da virus C ALFAFERONE è indicato anche in combinazione con ribavirina capsule da 200 mg
- Condilomatosi acuminata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli schemi terapeutici di seguito riportati per ciascuna situazione patologica fanno riferimento

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

all'ampia sperimentazione clinica condotta con interferone alfa. I dosaggi e le vie di somministrazione vanno comunque adattati alla risposta individuale.
Le dosi più elevate possono essere somministrate per infusione endovenosa ***lenta*** della durata di 30-60 minuti, aggiungendo il quantitativo previsto dallo schema posologico a 50 ml di soluzione fisiologica (vedere preparazione della soluzione di ALFAFERONE per uso perfusionale).

Leucemia a cellule capellute (Tricoleucemia): il trattamento è indicato in pazienti di età non inferiore ai 18 anni.
Il dosaggio raccomandato è di 3 milioni UI per via intramuscolare o sottocutanea 3 volte alla settimana.
Prima di iniziare il trattamento è consigliabile controllare nel sangue periferico il tasso di emoglobina ed il numero di piastrine, di granulociti e di cellule capellute. Il conteggio delle cellule capellute va eseguito anche nel midollo osseo.
Questi parametri, controllati periodicamente, consentono di valutare la risposta al trattamento.
Poichè la normalizzazione completa dei parametri immunologici può richiedere alcuni mesi di terapia, il dosaggio deve essere mantenuto per almeno 6 mesi prima di decidere una eventuale sospensione del farmaco per mancata risposta al trattamento.
In caso di risposta positiva è opportuno proseguire la terapia finchè si continuano ad osservare nuovi miglioramenti del quadro ematologico e poi, dopo che quest'ultimo si è stabilizzato, per ulteriori 3 mesi. Non è stata ancora stabilita l'opportunità di prolungare il trattamento oltre questo periodo.

Mieloma multiplo: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI somministrata per via sottocutanea o intramuscolare 3 volte la settimana.
Tale dose va aumentata settimanalmente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere un massimo di 6-12 milioni UI 3 volte la settimana.
Questo schema terapeutico va mantenuto indefinitamente, a meno che la malattia progredisca rapidamente o insorgano gravi fenomeni di intolleranza.

Linfomi non Hodgkin: il dosaggio consigliato è di 5 milioni UI somministrati per via sottocutanea o intramuscolare 3 volte alla settimana per la durata di 18 mesi.

Micosi fungoide: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI al giorno per via intramuscolare o sottocutanea.
Tale dose va aumentata settimanalmente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere un massimo di 9-12 milioni UI al giorno.
Dopo 3 mesi si può attuare una terapia di mantenimento con 6-12 milioni di unità somministrate 3 volte la settimana.
Le dosi più elevate possono essere somministrate per infusione endovenosa ***lenta*** della durata di 30-60 minuti, aggiungendo il quantitativo previsto dallo schema posologico a 50 ml di soluzione fisiologica (vedere preparazione della soluzione di ALFAFERONE per uso perfusionale).

Leucemia mieloide cronica: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI al giorno per via intramuscolare o sottocutanea.
Tale dose va aumentata settimanalmente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere un massimo di 9 milioni UI al giorno.
Una volta ottenuto il controllo dei globuli bianchi il dosaggio può essere somministrato 3 volte la settimana.
Questo schema posologico può essere mantenuto indefinitamente a meno che la malattia progredisca rapidamente o insorgano gravi fenomeni di intolleranza.

Sarcoma di Kaposi nei pazienti con AIDS: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI al giorno per via intramuscolare o sottocutanea.
Tale dose va aumentata progressivamente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere un massimo di 9-12 milioni UI al giorno.
Dopo 2 mesi si può attuare una terapia di mantenimento con 9-12 milioni UI 3 volte la settimana.
Le dosi più elevate possono essere somministrate per infusione endovenosa ***lenta*** della durata di 30-60 minuti, aggiungendo il quantitativo previsto dallo schema posologico a 50 ml di soluzione fisiologica (vedere preparazione della soluzione di ALFAFERONE per uso perfusionale).

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Carcinoma renale: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI al giorno per via intramuscolare o sottocutanea.
Tale dose va aumentata settimanalmente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere 6-9 milioni UI al giorno.
Dopo 3 mesi si può attuare una terapia di mantenimento con 6-9 milioni di unità somministrate 3 volte la settimana per un ulteriore periodo di 6 mesi.
Nota: lo stesso schema può essere seguito associando l'impiego di vinblastina alla dose di 0,1 mg/Kg endovena ogni 21 giorni.

Melanoma maligno: il trattamento va iniziato con una dose di 3 milioni UI al giorno per via intramuscolare o sottocutanea.
Tale dose va aumentata settimanalmente, in base alla tollerabilità individuale, fino a raggiungere 6-9 milioni UI al giorno.
Dopo 3 mesi si può attuare una terapia di mantenimento con 6-9 milioni di unità somministrate 3 volte la settimana per un ulteriore periodo di 6 mesi.

Epatite cronica attiva B: il miglior schema di trattamento non è stato tuttora stabilito. Il dosaggio è usualmente compreso tra 2,5 e 5 milioni UI/m^2 di superficie corporea somministrati per via sottocutanea o intramuscolare tre volte la settimana per un periodo da quattro a sei mesi.

Se i markers di replicazione virale o HBeAg non dovessero diminuire dopo un mese di terapia, la dose può essere aumentata. Il dosaggio può essere ulteriormente modificato in rapporto alla tollerabilità individuale.

Se non sarà osservato alcun miglioramento dopo tre o quattro mesi di trattamento, dovrà essere presa in considerazione l'interruzione della terapia.

Lo schema terapeutico sopra riportato è applicabile anche nei casi di Epatite B cronica Delta positiva.

Epatite cronica C: la dose ottimale e la durata della terapia non sono tuttora stabilite. La dose indicata è di 3 milioni UI somministrata per via sottocutanea tre volte la settimana per un periodo massimo di sei mesi.

La maggior parte dei pazienti che rispondono alla terapia mostrano un miglioramento dei livelli di transaminasi entro 16 settimane. Nei pazienti che non rispondono dopo 16 settimane di trattamento, dovrà essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con ALFAFERONE. L'esperienza relativa in materia di ripetizione del trattamento è limitata.

Nella terapia combinata con ribavirina, la dose raccomandata di ALFAFERONE è di 3 milioni UI somministrata per via sottocutanea tre volte alla settimana.
Ribavirina capsule da 200 mg va somministrata per via orale alla dose giornaliera di 1000-1200 mg suddivisa in due dosi da assumere con il cibo, mattina e sera.

Quando ALFAFERONE è usato in associazione, la terapia combinata va continuata per almeno 6 mesi.
Nei pazienti mai trattati in precedenza, con genotipo 1 ed elevata carica virale basale, la terapia combinata deve essere prolungata fino a 12 mesi nei pazienti che evidenzino una negativizzazione della viremia (HCV-RNA) a 6 mesi.

Condilomatosi acuminata: il trattamento può essere effettuato sia per via generale (sottocutanea o intramuscolare) che intralesionale.
In determinati casi, soprattutto per lesioni numerose ed estese, può essere opportuno associare le due modalità di somministrazione.
Per il trattamento intralesionale si introduce con un ago sottile una dose compresa, a seconda delle dimensioni della lesione, tra 0,1 e 1 milione di UI alla base di ciascuna lesione, valutando il numero di lesioni da trattare in modo che la dose totale somministrata in una singola seduta non sia superiore a 3 milioni UI.
Ciascun ciclo di trattamento richiede 3 somministrazioni alla settimana per almeno 3 settimane.

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 miglioramento si verifica generalmente a distanza di 4-6 settimane dall'inizio del primo ciclo di trattamento.
In alcuni casi può essere utile praticare un secondo ciclo di trattamento utilizzando gli stessi dosaggi.

Variazione degli schemi posologici proposti
Nel caso insorgano gravi effetti collaterali gli schemi posologici devono essere modificati o il trattamento deve essere temporaneamente sospeso.

Preparazione della soluzione di ALFAFERONE per uso perfusionale
Il quantitativo di ALFAFERONE previsto dallo schema posologico deve essere aggiunto a 50 ml di soluzione fisiologica e somministrato per perfusione ***lenta*** in 30-60 minuti.
Non devono essere usate soluzioni di destrosio al 5%.
Nessun altro farmaco deve essere aggiunto al liquido di perfusione contenente ALFAFERONE.

Le iniezioni intramuscolari vanno praticate nella regione glutea o deltoidea, alternando successivamente le sedi di inoculazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata all'interferone alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- preesistenza di grave malattia cardiaca;
- grave disfunzione renale o epatica;
- epilessia e/o compromissione della funzionalità del sistema nervoso centrale (S.N.C.);
- epatite cronica con cirrosi avanzata e scompenso epatico;
- epatite cronica in pazienti in trattamento o che sono stati trattati recentemente con agenti immunosoppressori, con l'esclusione di una recente interruzione di un trattamento a breve termine con corticosteroidi;
- epatite autoimmune;
- malattia tiroidea preesistente non controllabile con terapia convenzionale.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I pazienti dovrebbero essere informati oltre che dei benefici anche degli effetti collaterali legati alla terapia.
Durante il trattamento è necessario eseguire periodici controlli della funzionalità emopoietica, epatica e dell'equilibrio elettrolitico. Tali controlli vanno eseguiti prima di iniziare il trattamento e ad intervalli regolari durante la terapia (vedere esami di laboratorio).
I pazienti cardiopatici, in particolare se con anamnesi di infarto miocardico recente e/o aritmia pregressa o comunque in atto, devono essere accuratamente seguiti e sottoposti a controlli elettrocardiografici prima e durante la terapia.
In presenza di alterazioni emocoagulative e mielodepressione il prodotto va usato con cautela. Se è presente trombocitopenia con valori di piastrine inferiori a 50.000/mm^3 è da preferire la somministrazione sottocutanea.
Le manifestazioni a carico del S.N.C. possono assumere un carattere di maggiore significatività nei pazienti anziani trattati a dosi elevate.
Questa sintomatologia è in genere rapidamente reversibile; solo in pochi casi la completa risoluzione dei sintomi può richiedere tempi più lunghi (sino a 3 settimane). Per tutto il periodo in cui persistono le manifestazioni a carico del S.N.C. i pazienti vanno attentamente controllati e, se ritenuto necessario, il trattamento con interferone alfa va interrotto. La contemporanea assunzione di farmaci sintomatici (ipnotici, sedativi, narcotici) va attuata con cautela.
Benchè non siano stati osservati fenomeni gravi di ipersensibilità acuta all'interferone alfa (orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) nell'eventualità di una loro comparsa può essere necessario interrompere immediatamente la somministrazione del farmaco ed instaurare un'adeguata terapia medica.
In alcuni pazienti sono stati rilevati rash cutanei transitori, che peraltro non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.
In pazienti con epatite cronica B casi di aumento delle transaminasi seguiti da sieroconversione sono descritti fino a 3 mesi dalla fine del trattamento.
In alcuni pazienti con condilomatosi acuminata la risposta clinica si può osservare entro un mese

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

dalla fine del trattamento.
L'efficacia del prodotto in pazienti con epatite cronica attiva B e coinfezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) non è stata dimostrata.

Esami di laboratorio: vengono raccomandati i seguenti esami per tutti i pazienti in terapia con interferone alfa per via parenterale prima di iniziare il trattamento e quindi ad intervalli regolari:
- Test ematologici standard, compreso esame emocromocitometrico completo e differenziato e conteggio delle piastrine
- Esami ematochimici, degli elettroliti e della funzionalità epatica e renale.

Deve essere raccomandato ai pazienti di non cambiare il tipo di interferone senza il parere del medico, poichè la posologia potrebbe essere diversa.
La sintomatologia similinfluenzale, che rappresenta la più comune reazione collaterale osservata durante il trattamento con interferone alfa, può essere parzialmente controllata con il paracetamolo. È stato notato inoltre che la somministrazione del farmaco prima di coricarsi riduce l'insorgenza degli effetti indesiderati.
È opportuno che i pazienti siano ben idratati, specialmente durante la prima fase del trattamento.
Pazienti trattati con interferone alfa per epatite cronica C possono raramente sviluppare disfunzioni tiroidee, con ipotiroidismo o ipertiroidismo. Negli studi clinici meno del 1% (4/426) dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Queste alterazioni sono risultate controllabili dalle terapie convenzionali per le disfunzioni tiroidee. Il meccanismo con cui l'interferone alfa può alterare l'equilibrio tiroideo è sconosciuto. Prima di iniziare la terapia con ALFAFERONE per il trattamento dell'epatite cronica C, devono essere valutati i livelli serici dell'ormone tireotropo (TSH).
Ogni anormalità tiroidea riscontrata deve essere trattata con terapia convenzionale. Il trattamento con ALFAFERONE può essere iniziato se i livelli di TSH possono essere mantenuti normali dalla terapia. Se durante il ciclo di terapia con ALFAFERONE un paziente sviluppa sintomi indicativi di disfunzione tiroidea, devono essere valutati i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea il trattamento con ALFAFERONE può essere continuato se i livelli di TSH possono essere mantenuti normali con la terapia. La disfunzione tiroidea comparsa durante il trattamento non è reversibile con l'interruzione della terapia con ALFAFERONE.

Uso pediatrico: Sicurezza ed efficacia dell'interferone alfa non sono stati stabiliti nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.
Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il trattamento determina una ridotta clearance ed un allungamento dell'emivita plasmatica della teofillina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi controllati su donne in gravidanza.
ALFAFERONE deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici attesi possono giustificare i potenziali rischi per il feto.
In studi con interferone nei primati non umani sono state osservate anomalie del ciclo mestruale.
Sono stati riportati in donne trattate con interferone da leucociti umani diminuzioni delle concentrazioni sieriche di estradiolo e progesterone.
Le donne fertili debbono mettere in atto misure contraccettive durante il trattamento con il farmaco.
ALFAFERONE inoltre, deve essere usato con prudenza negli uomini fertili.
Non è noto se il farmaco venga escreto con il latte materno. Comunque studi nei topi hanno mostrato che gli interferoni del topo vengono escreti nel latte.
Una decisione circa l'eventuale sospensione dell'allattamento o del farmaco deve essere presa in base all'importanza della terapia per la madre.

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

Non sono stati finora segnalati nè sono da attendersi effetti del farmaco su tali abilità.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

4.8 Effetti indesiderati

L'interferone alfa è una sostanza biologicamente molto attiva e può causare effetti collaterali che sono comunque dose correlati e reversibili, poichè si attenuano non appena viene ridotta la dose o interrotto il trattamento.
Una sintomatologia similinfluenzale con febbre, brividi, cefalea, mialgie e astenia è quasi costante durante i primi giorni di terapia e solitamente si attenua nei giorni successivi. Talvolta si può avere perdita dell'appetito e nausea, meno frequentemente vomito e diarrea.
Alcuni pazienti presentano un'astenia persistente che in alcuni casi può richiedere l'interruzione del trattamento.
L'interferone alfa ha un effetto mielodepressivo, particolarmente sulla serie granulocitaria, ma con terapie a dosi relativamente ridotte (3-6 milioni UI al giorno) tale effetto raramente richiede l'interruzione del trattamento.
In alcuni soggetti con malattie cardiovascolari sono state segnalate ipotensione ed aritmie in seguito alla terapia con interferone; si richiede quindi cautela nel trattamento di questi pazienti.
Ipertensione arteriosa polmonare
Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati, con frequenza non nota, con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.
In pochi pazienti trattati con alte dosi di interferone alfa sono stati descritti disturbi del S.N.C. (sonnolenza, confusione, atassia), talvolta associati ad alterazioni elettroencefalografiche, completamente reversibili con la sospensione del trattamento.
Ulteriori effetti indesiderati sono rappresentati da modificazioni della funzionalità epatica, lieve alopecia, secchezza della pelle, eritema e rash cutaneo.
Sono state segnalate anche reazioni della pelle nel punto di iniezione.
Contrariamente a quanto osservato nei pazienti trattati con interferoni ricombinanti, non è mai stata segnalata la comparsa di anticorpi neutralizzanti nei pazienti trattati con interferone alfa da leucociti normali.

4.9 Sovradosaggio

Non sono mai stati riportati casi di sovradosaggio con interferone alfa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
ALFAFERONE è classificato tra i farmaci immunostimolanti/citochine e immunomodulatori, interferoni - Codice ATC L03AB01.

Meccanismo d'azione:
Gli interferoni costituiscono una complessa famiglia di proteine, alcune delle quali glicosilate, che fanno parte del sistema di difesa dell'organismo contro le infezioni e contro l'insorgenza di cloni cellulari neoplastici.
Gli interferoni proteggono le cellule dall'effetto citopatico di molti virus, controllano la proliferazione cellulare, inducono i macrofagi a fagocitare e ad uccidere i microrganismi e favoriscono l'immunità umorale e cellulare. Nell'uomo sono state individuate tre classi di interferoni: interferone alfa, prodotto in prevalenza dai leucociti; interferone beta di provenienza fibroblastica e interferone gamma, prodotto dai T-linfociti.
Attualmente si conoscono almeno 18 sottotipi di alfa interferone geneticamente distinti e ciascuno di essi possiede probabilmente una diversa efficacia clinica nelle diverse condizioni. È verosimile che in natura si realizzi una forma di collaborazione e di interazione reciproca e per queste ragioni nella preparazione di ALFAFERONE viene pienamente rispettata la fisiologica mescolanza dei sottotipi, così come vengono prodotti dall'organismo umano.

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

L'attività antivirale dell'interferone alfa è molto elevata e risulta evidente anche a concentrazioni infinitamente basse nei confronti di un ampio spettro di virus patogeni per l'uomo.
L'interferone alfa non agisce direttamente sui virus, bensì sulle cellule non ancora infettate, producendo in esse una serie di modificazioni che le preparano a respingere l'attacco virale.
In particolare l'interferone alfa, dopo essersi legato ad uno specifico recettore situato sulla superficie cellulare, è in grado di indurre:

1) La modificazione delle proprietà della membrana cellulare, che risulta più resistente alla penetrazione dei virus.
2) La sintesi di alcuni enzimi specifici:
   - Una oligoadenilato-sintetasi che a sua volta attiva una endoribonucleasi che demolisce l'RNA virale e ne blocca la replicazione.
   - Una protein-chinasi che, attraverso una fosforilazione, inattiva il peptide IF-2, considerato l'iniziatore della sintesi proteica virale.
   - Una fosfodiesterasi capace di inibire l'inserimento ribosomiale degli aminoacidi e quindi la sintesi di nuove proteine virali.

L'attività antiproliferativa di ALFAFERONE sembra essere dovuta a meccanismi diretti quali le modificazioni del citoscheletro e delle membrane cellulari, la regolazione della differenziazione e le azioni sul metabolismo cellulare che nel loro insieme contribuiscono a rallentare la proliferazione delle cellule in generale e dei tumori in particolare.
Si è osservata inoltre la capacità dell'interferone alfa di modulare l'espressione dei prodotti di alcuni oncogeni (myc, sys, ras), favorendo la "normalizzazione" delle cellule attivate in senso neoplastico.
Studi *in vivo* compiuti con interferone alfa hanno mostrato una inibizione della crescita tumorale.
L'azione immunomodulatrice di ALFAFERONE si esprime in modo piuttosto complesso, coinvolgendo vari settori del sistema immunitario. Ben studiata è la stimolazione dell'attività macrofagica e dell'attività "Natural Killer" (NK), coinvolte la prima nella presentazione dell'antigene alle cellule immunocompetenti e la seconda nell'azione tumoricida del sistema immune.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<u>Caratteristiche generali del principio attivo</u>
Il principio attivo di ALFAFERONE è l'interferone del tipo alfa prodotto da leucociti umani allo stato fisiologico.
L'interferone alfa, somministrato per via endovenosa, scompare molto rapidamente dal plasma per cui dopo 24 ore se ne ritrova meno dello 0,01%.
Diversamente la somministrazione intramuscolare e sottocutanea consentono livelli ematici più duraturi e per tale motivo sono state preferite per il trattamento sistemico nella maggior parte degli studi clinici. Infatti con l'iniezione intramuscolare l'assorbimento è pressochè completo e si ottiene un picco plasmatico dopo 1-6 ore, un livello stabile per 6-12 ore ed un decremento lento fino alla scomparsa in 18-36 ore. La via sottocutanea comporta un lento assorbimento attraverso le vie linfatiche, il che può rivelarsi utile in alcune condizioni cliniche.
L'eliminazione dell'interferone alfa circolante è dovuta sia al legame con i recettori ed al successivo passaggio nelle cellule, sia alla degradazione a livello renale.
Il fegato riveste invece un ruolo catabolico molto più limitato.
Nei pazienti con una normale funzionalità epatica e renale non si verifica mai un accumulo significativo, anche dopo ripetute iniezioni intramuscolari.
L'interferone alfa attraversa in maniera molto limitata la barriera emato-encefalica e soltanto una minima parte della dose iniettata è dimostrabile nel liquido cerebro-spinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

ALFAFERONE, somministrato per via endoperitoneale in topi (100.000 UI), cavie (1.500.000 UI) e conigli (100.000 UI/Kg di peso), si è dimostrato praticamente sprovvisto di tossicità.
ALFAFERONE non ha mostrato fino ad oggi alcun effetto mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Cloruro di sodio, Cloruro di potassio, Fosfato di potassio monobasico, Fosfato di sodio bibasico, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati finora evidenziati fenomeni di incompatibilità con altri prodotti farmaceutici.

6.3 Periodo di validità

2 anni nelle condizioni di conservazione indicate,.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.
Il prodotto non contiene conservanti.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ALFAFERONE 1.000.000 UI/ML soluzione iniettabile – 1 Fiala in vetro da1 ml pronta per l'uso
ALFAFERONE 3.000.000 UI/ML soluzione iniettabile - 1 Fiala in vetro da 1 ml pronta per l'uso.
ALFAFERONE 6.000.000 UI/ML soluzione iniettabile – 1 Fiala in vetro da 1 ml pronta per l'uso.

6.6 Istruzioni per l'uso

Vale quanto riportato ai paragrafi precedenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERMANN S.p.A.
Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE)
Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - BOLOGNA

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFAFERONE 1.000.000 UI/ML soluzione iniettabile: A.I.C. n° 026518011
ALFAFERONE 3.000.000 UI/ML soluzione iniettabile: A.I.C. n° 026518062
ALFAFERONE 6.000.000 UI/ML soluzione iniettabile: A.I.C. n° 026518050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/11/1987 – 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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).