

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HIRUFLOG 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:

principio attivo: ketoprofene 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscoloscheletrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

1 fiala 1-2 volte al giorno

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata e pazienti anziani

Nel trattamento di pazienti anziani e di pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata

Tali pazienti devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Il ketoprofene è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in particolare verso altri farmaci antiinfiammatori non steroidei: esiste la possibilità di ipersensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei; pertanto il ketoprofene non deve essere somministrato ai pazienti nei quali acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei abbiano provocato broncospasmo, attacchi d'asma, rinite, orticaria o altre reazioni di tipo allergico;
- In corso di terapia diuretica intensiva;
- Ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione;
- Dispepsia cronica, gastrite;
- Grave insufficienza renale;
- Porfiria, leucopenia e piastrinopenia, soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica;
- In corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione;
- Severa insufficienza cardiaca;
- Grave insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi);
- Terzo trimestre di gravidanza;
- Durante l'allattamento ed in età pediatrica.
- .
- Il ketoprofene è controindicato in casi di sanguinamento cerebrovascolare o di un qualsiasi altro sanguinamento attivo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Avvertenze

L'uso concomitante di HIRUFLOG con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ketoprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (p. es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che ketoprofene può essere associato a un elevato rischio di tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di sanguinamento gastrointestinale: il rischio relativo al sanguinamento aumenta in pazienti con un basso peso corporeo.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono HIRUFLOG il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8).

Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. HIRUFLOG deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici. I pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un rischio più elevato di risultare allergici all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione. La somministrazione di questo farmaco

può causare attacchi d'asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Il prodotto, come tutti i farmaci antiinfiammatori non steroidei, interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche. Il farmaco, pertanto, richiede particolari precauzioni, o se ne impone l'esclusione dall'uso, allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, insufficienza epatica da lieve a moderata, età avanzata.

Precauzioni per l'uso

HIRUFLOG non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre superato l'episodio doloroso acuto è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale che pur dando qualitativamente gli stessi effetti indesiderati, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi. L'eventuale impiego per periodi prolungati del prodotto per uso intramuscolare è consentito solo negli ospedali e case di cura. Le iniezioni devono essere eseguite nel rigoroso rispetto delle norme igieniche.

All'inizio del trattamento, la funzione renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con disfunzioni cardiache, cirrosi e nefrosi, in pazienti in cura con diuretici, in pazienti con disfunzioni renali croniche, in particolare se i pazienti sono anziani. In questi pazienti, la somministrazione di Ketoprofene può indurre una riduzione nel flusso ematico renale provocato dall'inibizione delle prostaglandine e può provocare disfunzioni renali.

Come per altri FANS, è necessario tenere presente che, in presenza di una malattia infettiva, le proprietà anti-infiammatorie, analgesiche ed antipiretiche di Hiruflog possono mascherare i sintomi caratteristici di progressione dell'infezione, come la febbre.

Iperkaliemia: iperkaliemia può essere indotta da diabete o dall'uso concomitante di agenti risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze i livelli di potassio dovrebbero essere monitorati regolarmente.

In pazienti con test della funzionalità epatica anormali o con storia di epatite, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, soprattutto durante le terapie a lungo termine. Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica e renale e controllato l'emocromo.

L'uso di FANS può provocare infertilità e non è raccomandato in donne che pianificano una gravidanza. La somministrazione di FANS deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni da evitare:

Litio: In corso di terapia con farmaci a base di litio la contemporanea somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei provoca aumento dei livelli plasmatici del litio stesso. Dove necessario, i livelli plasmatici di litio devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di litio deve essere aggiustato durante e dopo la terapia con FANS.

Altri FANS (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: È opportuno non associare Hiruflog con acido acetilsalicilico o con altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2): può determinare aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale e sanguinamento.

Metotrexato a dosi superiori a 15mg/settimana:

Aumento della tossicità ematica del metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana) dovuto allo spiazzamento dalle proteine plasmatiche del metotrexato e ad una diminuzione della clearance renale. Devono intercorrere 12 ore tra la sospensione o l'inizio del trattamento con ketoprofene e la somministrazione di metotrexato.

.Anticoagulanti (eparina e warfarin): i FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin ed eparina.

Agenti antiaggreganti (per es. ticlopidina, clopidogrel): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Se la co-somministrazione è inevitabile il paziente deve essere attentamente monitorato. Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni a causa dei loro effetti antiaggreganti: tirofiban, [eptifibatide](#), abcixiab e iloprost. L'utilizzo di diversi farmaci antiaggreganti potenzia il rischio di sanguinamento.

Associazioni che richiedono cautela

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Controlli clinici più frequenti e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Diuretici: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Nei pazienti, soprattutto in quelli disidratati che assumono diuretici, ci può essere un elevato rischio di sviluppare disfunzioni renali, in seguito a riduzione del flusso ematico renale provocato dall'inibizione delle prostaglandine. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Hiruflog in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

Metotrexato a dosi inferiori a 15mg/settimana: Eseguire il monitoraggio settimanale dell'esame emocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare il monitoraggio in presenza di un peggioramento anche lieve della funzionalità renale o se il paziente è anziano.

Sulfoniluree

Sono, inoltre, da tenere presenti eventuali interazioni con ipoglicemizzanti orali

Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione

Difenilidantoina e sulfamidici

Poiché il legame proteico del ketoprofene è elevato, può essere necessario ridurre il dosaggio di difenilidantoina o di sulfamidici che dovessero essere somministrati contemporaneamente.

Antipertensivi (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici): rischio di ridurre la potenza antipertensiva (inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie da parte dei FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

Rischi connessi all'iperkaliemia: alcuni prodotti medicinali o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperkaliemia, ad esempio i sali di potassio, i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i bloccanti del recettore per l'angiotensina II, i FANS, le eparine (a basso peso molecolare o non frazionata), le ciclosporine, il tacrolimus e il trimetoprim. Il presentarsi dell'iperkaliemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Questo rischio è aumentato quando le sostanze menzionate sopra sono somministrate contemporaneamente.

Ciclosporina, tacrolimus: rischio di effetti nefrotossici aggiuntivi, in modo particolare negli anziani.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di HIRUFLOG, come qualsiasi altro farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza. La somministrazione di HIRUFLOG dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

La somministrazione di ketoprofene, anche se sperimentalmente non ha fatto osservare tossicità embriofetale per posologie rapportabili a quelle previste per l'uso clinico, non è consigliabile in gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia. L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre, se somministrato in tale periodo, può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il ketoprofene non dovrebbe essere somministrato a meno che non sia assolutamente necessario. Se il ketoprofene viene assunto da una donna che sta cercando di concepire un figlio, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile per una breve durata di trattamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, il ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene nel latte materno.

Hiruflog non è raccomandato per le madri che allattano.

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

Se a seguito di somministrazione di ketoprofene dovessero insorgere disturbi visivi, stordimento, sonnolenza o vertigini o convulsioni, il paziente dovrebbe evitare di guidare o di svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Apparato gastrointestinale: gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Seppure estremamente rari, sono possibili severe reazioni sistemiche di ipersensibilità, come edema della laringe, edema della glottide, dispnea, palpitazione, sino allo shock anafilattico. In tali casi è necessaria l'immediata assistenza medica.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con ketoprofene negli adulti.

Dopo somministrazione di Hiruflog sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, pirosi, gastralgia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

La frequenza e l'entità di tali effetti risultano sensibilmente ridotte assumendo il farmaco a stomaco pieno (durante i pasti o insieme al latte).

Classificazione degli effetti indesiderati in termini di frequenza:

Molto comune (1/10); comune (da 1/100 a <1/10); non comune (da 1/1.000 a <1/100); raro (da 1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: anemia emorragica, leucopenia

Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni anafilattiche (compreso lo shock)

Disturbi psichiatrici

Non nota: alterazioni dell'umore

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea, capogiri, sonnolenza.

Non nota: convulsioni

Patologie dell'occhio:

Raro: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: tinnito

Patologie cardiache

Non nota: insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Non nota: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: asma.

Non nota: broncospasmo (in particolare in pazienti con ipersensibilità nota all'acido acetilsalicilico e ai FANS), rinite.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, dolore gastrico,

Non comune: costipazione, diarrea, gastrite.

Raro: stomatite, ulcera peptica, colite

Non nota: emorragia gastrointestinale e perforazione.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite, aumento delle transaminasi, bilirubina elevata a causa di disturbi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito.

Non nota: reazioni di fotosensibilità, alopecia, orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eruzioni bollose inclusa sindrome di Steven-Johnson e necrosi epidermica tossica, dermatiti, eczemi da contatto.

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, sindrome nefrotossica, disuria.

Ritenzione di acqua/sodio con possibile edema, iperkaliemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5),

danno renale organico che potrebbe causare insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e necrosi papillare renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: edema

Raro: astenia.

Non nota: sono stati riportati alcuni casi di dolore e sensazione di bruciore nel sito di somministrazione.

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio e ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da sovradosaggio possono comprendere: disturbi a carico del sistema nervoso centrale, come mal di testa, vertigine, confusione e perdita di coscienza, così come dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. Si possono verificare anche ipotensione, depressione respiratoria, cianosi e sanguinamento gastrointestinale. Non esistono antidoti specifici. I pazienti devono essere trasferiti in un ospedale specializzato; il sovradosaggio e l'ingestione accidentale o volontaria devono essere trattati sintomaticamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antinfiammatori/Antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene è un farmaco ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS. L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinina; attività antiaggregante piastrinica. Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata. È infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-opioidico in cui sono coinvolte strutture soprasspinali quali i recettori glutamato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC. Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo l'assorbimento di ketoprofene è molto elevato. Raggiunge i massimi livelli ematici entro un'ora se somministrato per via orale o rettale. I valori al picco sono di 3,5 mg/ml dopo somministrazione di 50 mg per os; di 7,5 mg/ml dopo somministrazione di 100 mg per via rettale. Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 mg/ml. Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede infatti si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare. Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg. A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco. L'eliminazione di ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di HIRUFLOG. La DL50 nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg. Dopo somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei in femmine di ratto gravide è stata osservata restrizione del dotto arterioso fetale.

Non vi sono ulteriori informazioni sui dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrato, acido citrico, glicina, alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile non va mescolata a solventi aventi pH acido, quali, ad esempio, le soluzioni contenenti lidocaina.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro. Astuccio da 6 fiale

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Da somministrare per via intramuscolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HIRUFLOG 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare,6 fiale 2,5 ml AIC n. 036465019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Marzo 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco