

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAULEN 4% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 100 g di gel contengono:

Principio attivo: Diclofenac sodico g 4

Eccipienti con effetti noti: propilene glicole (E1520), alcol etilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel per uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti al di sopra dei 18 anni:

Da tre a quattro applicazioni, a seconda dell'ampiezza della zona da trattare, tre volte al giorno.

Dopo l'applicazione, lavarsi le mani, altrimenti risulteranno anch'esse trattate con il gel.

Attenzione: usare solo per brevi periodi di trattamento.

Adolescenti dai 14 ai 18 anni:

Da tre a quattro applicazioni, a seconda dell'ampiezza della zona da trattare, tre volte al giorno.

Dopo l'applicazione, lavarsi le mani, altrimenti risulteranno anch'esse trattate con il gel.

Se questo prodotto è necessario per più di 7 giorni per alleviare il dolore o se i sintomi peggiorano, consultare un medico.

Bambini al di sotto dei 14 anni:

Sono disponibili dati insufficienti sull'efficacia e la sicurezza nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 14 anni (vedere anche la sezione 4.3 Controindicazioni).

Pertanto, l'uso di TRAULEN è controindicato nei bambini al di sotto dei 14 anni di età.

Anziani:

Può essere impiegato il dosaggio abituale previsto per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al diclofenac o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti nei quali si sono verificati attacchi d'asma, orticaria o riniti acute dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Terzo trimestre di gravidanza.

Bambini e adolescenti: l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 14 anni è controindicato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La possibilità di eventi avversi sistemici con l'applicazione di diclofenac topico non può essere esclusa se il preparato viene usato su aree cutanee estese e per un periodo prolungato (si veda il riassunto delle caratteristiche del prodotto delle forme sistemiche di diclofenac).

Pertanto particolarmente nei pazienti con precedenti malattie gastrointestinali, non si può escludere per TRAULEN la comparsa di effetti collaterali di tipo sistemico quali nausea, dispepsia, pirosi gastrica, eccitazione, alterazione del gusto, congiuntivite.

Il Diclofenac topico deve essere applicato solamente su cute intatta, non malata, e non su ferite cutanee o lesioni aperte. Non deve essere lasciato entrare in contatto con gli occhi o membrane mucose e non deve essere ingerito.

Interrompere il trattamento se si sviluppa rash cutaneo dopo applicazione del prodotto.

Diclofenac topico in gel contiene glicole propilenico che può causare lieve irritazione cutanea localizzata in alcune persone.

Il diclofenac topico può essere usato con bendaggi non occlusivi, ma non deve essere usato con un bendaggio occlusivo che non lasci passare aria.

Questo medicinale contiene 6,7 mg di alcol (etanolo) in ogni spruzzo. Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

Uso esterno.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché l'assorbimento sistemico di diclofenac a seguito di un'applicazione topica è molto basso, tali interazioni sono molto improbabili.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La concentrazione sistemica di diclofenac, confrontata con formulazioni orali, è più bassa dopo somministrazione topica. Facendo riferimento all'esperienza con trattamento con FANS per somministrazione sistemica, si raccomanda quanto segue:

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 embrio-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza il diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

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.

Conseguentemente, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di TRAULEN non sono previsti effetti sul lattante. A causa della mancanza di studi controllati in donne che allattano, il prodotto deve essere usato durante l'allattamento solo sotto consiglio di un professionista sanitario. In questa circostanza, TRAULEN non deve essere applicato sul seno delle madri che allattano, né altrove su aree estese di pelle o per un periodo prolungato di tempo (vedere paragrafo 4.4).

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

L'applicazione cutanea di diclofenac topico non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

TRAULEN è generalmente ben tollerato. Parallelamente all'uso di diclofenac topico è stato riscontrato occasionalmente prurito, arrossamento e bruciore cutaneo, eruzioni cutanee come esantema bolloso o papulare, vescicole cutanee, desquamazione, formicolii, contrazioni muscolari involontarie.

Se applicato estensivamente e per un lungo periodo non si può escludere per TRAULEN la comparsa di effetti collaterali di tipo sistemico, quali nausea, dispepsia, pirosi gastrica, eccitazione, alterazione del gusto, congiuntivite. In tale evenienza consultare il medico.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); Non nota: non può essere stimata dai dati disponibili.

Tabella 1

Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità (inclusa orticaria), edema angioneurotico.
Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Rash con pustole
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Asma
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash, eczema, eritema, dermatite (inclusa dermatite da contatto), prurito.
Raro	Dermatite bollosa.
Molto raro	Reazione di fotosensibilità
Non nota	Sensazione di bruciore in sede di applicazione, cute secca

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il basso assorbimento sistemico del diclofenac topico fa sì che un sovradosaggio sia molto improbabile. Tuttavia, effetti indesiderati simili a quelli osservati dopo un sovradosaggio di diclofenac compresse possono essere attesi nel caso in cui il diclofenac topico fosse inavvertitamente ingerito (1 tubo da 100 g contiene l'equivalente di 1000 mg di diclofenac sodico). In caso di ingestione accidentale che dia luogo a significativi effetti indesiderati sistemici, devono essere intraprese le misure terapeutiche generali normalmente adottate per trattare l'avvelenamento con farmaci antinfiammatori non steroidei. Devono essere prese in considerazione, in special modo entro un breve tempo dall'ingestione, la decontaminazione gastrica e l'uso di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antinfiammatori non steroidei per uso topico.

Codice ATC: M02AA15

Il Diclofenac possiede proprietà analgesiche, anti-piretiche e antiinfiammatorie consolidate da un pluriennale utilizzo in terapia.

Analgesia: allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75-150 mg) acido acetilsalicilico (3-5 g). Flogosi e infiammazione: Il Diclofenac si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extrareumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì.

Il meccanismo di azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine infiammatorie, e in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lo studio dell'assorbimento per via transcutanea di questa particolare formulazione ha dimostrato sia nell'animale da laboratorio che in modelli sperimentali in "situ", allestiti con cute umana, una migliore permeazione tissutale rispetto a formulazioni topiche tradizionali. Tale caratteristica è stata riscontrata e in termini assoluti espressi come quantità di principio attivo per cm² permeato, e come "recovery" di prodotto dagli strati più profondi del derma, indicando con ciò la possibilità di penetrazione del farmaco a livello del corion.

Anche studi su volontari sani hanno evidenziato una rapida (minime concentrazioni ematiche rilevabili già a 30 min. dall'applicazione) e completa (assorbimento cutaneo pari all'80% della dose applicata) diffusione transdermica del principio attivo, con raggiungimento delle massime concentrazioni plasmatiche 24 ore dopo la fine del trattamento. Tali concentrazioni (dell'ordine di 2-3 ng/ml), a seguito di applicazioni locali singole e/o ripetute, sono risultate comunque assai inferiori ai livelli minimi efficaci (circa 50 ng/ml) che si raggiungono nel plasma dopo trattamento sistemico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità: DL₅₀ nel topo per os: 1300 mg/kg, dopo 48 ore, 231 mg/kg dopo 15 giorni; nel ratto per os: 1500 mg/kg dopo 48 ore, 233 mg/kg dopo 15 giorni, nella cavia per os: 1250 mg/kg.

Prove di tollerabilità locale effettuate con TRAULEN in conigli trattati con 0,4 ml/ 160 e 40 cm² di pelle ha portato a definire "non irritante" il prodotto studiato; come peraltro confermato da studi clinici effettuati ad hoc.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole (E1520), Alcol isopropilico, Alcol etilico, Lecitina di soia, Sodio fosfato diidrato, disodio fosfato dodecaidrato, Disodio edetato, Ascorbile palmitato, Essenza di menta, Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 36 mesi

Dopo apertura: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere al riparo da fonti di calore e da fiamme libere

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con erogatore spray

1 Flacone da 25 g con erogatore

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Azionare la valvola premendo l'estremità dello spruzzatore verso il basso e pompare fino a fuoriuscita del primo spruzzo

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

O.P. PHARMA S.r.l. Via Monte Rosa, 61 - 20149 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TRAULEN 4% Gel, Flacone da 25 g:

A.I.C. n. 033420050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Dicembre 1999 / Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAULEN 100 mg compresse a rilascio prolungato

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Diclofenac sodico mg 100

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Soluzione iniettabile:

Ogni fiala contiene:

Principio attivo:

Diclofenac sodico mg 75

Eccipienti con effetti noti: propilene glicole (E1520), alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato, Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante; artrosi; reumatismo extra-articolare; stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica; trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

Per le fiale: nel trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto nel corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come regola la dose iniziale giornaliera è di 100-150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 100 mg al giorno. La dose giornaliera dovrebbe essere prescritta in 2-3 dosi frazionate. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina il trattamento con compresse durante il

giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino a una dose massima giornaliera di 150 mg).

Nella dismenorrea primaria la dose giornaliera, che va adattata individualmente, è di 50-150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50-150 mg e, se necessario, aumentarla nel corso di molti cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno. La dose giornaliera andrà suddivisa in 2-3 somministrazioni.

TRAULEN 100 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa al giorno. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata a 150 mg. Qualora i sintomi fossero più marcati durante la notte o al mattino, TRAULEN dovrebbe essere assunto preferibilmente la sera. Le compresse vanno assunte intere, con un po' di liquido, preferibilmente durante i pasti. L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile

Per gli adulti la posologia è generalmente una fiala al giorno, iniettata per via intramuscolare in profondità nel quadrante supero-esterno della natica. Eccezionalmente, in casi gravi (coliche), si possono somministrare 2 iniezioni al giorno (una in ciascuna natica) separate da un intervallo di alcune ore. Alternativamente è possibile alternare una fiala con altre forme di TRAULEN, fino a una dose massima giornaliera di 150 mg.

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile non dovrebbe essere somministrato per più di 2 giorni; se necessario, il trattamento può essere continuato con TRAULEN 100 mg compresse a rilascio prolungato. L'uso del prodotto va limitato agli adulti.

Popolazioni speciali

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione delle dosi sopraindicate.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il prodotto non deve essere usato in caso di ulcera gastrica o duodenale, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto, di gravi turbe gastroenteriche, di insufficienza renale e/o epatica grave, in corso di terapia diuretica intensiva, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in caso di alterazioni dell'emopoiesi, in corso di trattamento concomitante con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

Come altri antiinfiammatori non steroidei (FANS), il diclofenac è anche controindicato in pazienti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, attacchi asmatici, orticaria o riniti acute.

Controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 14 anni, nell'ultimo trimestre di gravidanza ed in allattamento.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Grave insufficienza cardiaca.

Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Informazioni generali

L'uso di TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile in prossimità del parto determina un ritardo del parto stesso; inoltre il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni della emodinamica del piccolo circolo del nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione.

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile non può essere considerato un semplice antidolorifico di conseguenza richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre superati i primi due giorni di terapia, è opportuno passare all'impiego di preparazioni di uso non parenterale che, offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi. L'eventuale impiego del farmaco per un più prolungato periodo di trattamento è consentito solo negli ospedali o nelle case di cura. Diclofenac soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bimbi prematuri o neonati. L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche ed anafilattoidi in lattanti e bambini fino a 3 anni.

Il prodotto non è indicato neppure in soggetti al di sotto dei 14 anni.

A causa dell'importanza delle prostaglandine per il mantenimento del flusso ematico renale, è richiesta particolare cautela o si impone l'esclusione dall'uso di TRAULEN in caso di ipoperfusione renale e fenomeni tromboembolici all'anamnesi.

Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi.

Le istruzioni relative all'iniezione intramuscolare devono essere seguite scrupolosamente per evitare eventi avversi a carico del sito di iniezione, che potrebbero comportare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia, embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau) e necrosi del sito di iniezione.

Reazioni nel sito di iniezione

In seguito alla somministrazione di diclofenac per via intramuscolare, sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, tra cui necrosi del sito di iniezione ed embolia medicamentosa della cute, nota anche come sindrome di Nicolau (in particolare dopo somministrazione sottocutanea accidentale). È necessario selezionare l'ago più adeguato e applicare una corretta tecnica di iniezione durante la somministrazione intramuscolare di diclofenac (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di TRAULEN, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di TRAULEN dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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).

L'uso di diclofenac in concomitanza con altri FANS sistemici, incluso gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare, nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, possono anche verificarsi in rari casi reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche/anafilattoidi, con diclofenac senza una precedente esposizione al farmaco. Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolversi in sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare un infarto miocardico. Gli attuali sintomi di tali reazioni possono includere dolore toracico che si manifesta in associazione a una reazione allergica a diclofenac.

Come altri FANS, diclofenac può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

Effetti epatici

In caso di prescrizione di diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica, in quanto la loro condizione può essere esacerbata.

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con diclofenac sono indicati come misura precauzionale regolari controlli della funzionalità epatica. Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, eruzione cutanea), il trattamento con diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati segnalati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, in pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

Effetti ematologici

Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono raccomandati controlli della crasi ematica.

Come altri FANS, diclofenac può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica. Pazienti con difetti di emostasi devono essere attentamente monitorati.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di diclofenac (specialmente ad alte dosi, 150 mg/die ed in trattamenti a lungo termine), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus).

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diclofenac soltanto dopo attenta valutazione. I pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione.

Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità del miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state segnalate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi 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 efficace.

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono l'uso concomitante di medicinali contenenti basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi 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. È raccomandata cautela in pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi paragrafo 4.5).

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

Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza medica e cautela poiché tali condizioni possano essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

I FANS, compreso diclofenac, possono essere associati a un aumento del rischio di perdite da anastomosi gastrointestinali. Si raccomanda una stretta sorveglianza medica e cautela quando si utilizza diclofenac a seguito di un intervento chirurgico gastrointestinale.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state segnalate 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 per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. TRAULEN deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Asma preesistente

In pazienti con asma, rinite allergica stagionale, rigonfiamento della mucosa nasale (p. es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

Diclofenac soluzione iniettabile: si raccomanda particolare cautela quando diclofenac è utilizzato per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati.

Avvertenze speciali relative ad alcuni eccipienti

TRAULEN 100 mg compresse a rilascio prolungato contiene lattosio e sodio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene alcol benzilico, propilene glicole e sodio.

Questo medicinale contiene 119 mg di alcol benzilico per fiala, che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene 581 mg di propilene glicole per fiala.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Digossina: se somministrato insieme ad altre preparazioni contenenti digossina, il diclofenac ne può elevare la concentrazione plasmatica, ma in tali casi non sono stati ancora osservati segni clinici di sovradosaggio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

Litio: se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di litio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Metotrexate: diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexate aumentandone i livelli. È raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexate poiché le concentrazioni ematiche di metotrexate e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

Anche se largamente legato alle proteine, non interferisce per es. con il legame proteico di: salicilati, tolbutamide, prednisolone.

Antidiabetici: gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può essere somministrato insieme ad antidiabetici orali senza che ne influenzi l'effetto clinico. Tuttavia, sono stati segnalati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio. Non aumenta l'effetto ipoglicemizzante di: tolbutamide, biguanidi, glibenclamide. Non influenza negativamente il metabolismo del glucosio in diabetici e soggetti sani.

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosi inferiori a quelle che sarebbero utilizzate in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Altri FANS e corticosteroidi: l'uso concomitante di diclofenac e di altri antinfiammatori non steroidei sistemici o corticosteroidi può aumentare l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti e agenti antiaggreganti: si raccomanda cautela in quanto la somministrazione contemporanea potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Sebbene dai dati delle sperimentazioni cliniche non vi sia alcuna indicazione di un'influenza di diclofenac sull'effetto degli anticoagulanti, ci sono state segnalazioni di un aumentato rischio di emorragia in pazienti riceventi diclofenac in concomitanza con anticoagulanti. Per questi pazienti si raccomanda quindi un attento monitoraggio.

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin (vedi paragrafo 4.4).

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici ed agenti antipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. 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 TRAULEN in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, l'associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un

aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

Potenti inibitori del CYP2C9: si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come sulfonpirazone e voriconazolo); ciò potrebbe portare ad un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac, dovuti all'inibizione del metabolismo dello stesso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il prodotto non deve essere usato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/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 segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di diclofenac potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso dopo trattamento nel secondo trimestre di gravidanza, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, diclofenac non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se diclofenac è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a diclofenac per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio prenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con diclofenac deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/ chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio

Di conseguenza, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Pertanto, diclofenac non deve essere somministrato durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di diclofenac può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità.

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

I pazienti nei quali si fossero verificati disturbi della visione, capogiro, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale dovrebbero astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari che richiedano integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Specie all'inizio del trattamento possono verificarsi disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, flatulenza. Qualora dovessero subentrare disturbi più gravi, in particolare dolori epigastrici o emorragie gastrointestinali manifeste od occulte (feci scure), deve essere consultato il medico.

Effetti gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale, possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota: la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili.

I seguenti effetti indesiderati includono quelli segnalati con l'uso a breve o a lungo termine.

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock)
Molto raro	Edema angioneurotico (incluso edema facciale)
Disturbi psichiatrici	
Molto raro	Disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, capogiro Sonnolenza
Raro	Parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari
Molto raro	
Patologie dell'occhio	
Molto raro	Disturbi della visione, visione offuscata, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini
Molto raro	Tinnito, peggioramento dell'udito
Patologie cardiache	
Molto raro	Palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Non nota	<u>Sindrome di Kounis</u>
Patologie vascolari	
Molto raro	Ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito diarrea, dispepsia, dolore addominale flatulenza, anoressia
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione)
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), stipsi, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite
Non nota	Colite ischemica
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento delle transaminasi
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici

Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea
Raro	Orticaria
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione (solo per soluzione iniettabile)
Raro	Necrosi al sito di iniezione (solo per soluzione iniettabile) Edema
Non nota	Embolia medicamentosa della cute (sindrome di Nicolau)
Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Ascesso al sito d'iniezione (solo per soluzione iniettabile)
Non nota	Necrosi al sito d'iniezione (solo per soluzione iniettabile)

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/di) e al trattamento a lungo termine (per controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego vedere paragrafi 4.3 e 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiro, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Trattamento

Il trattamento dell'avvelenamento da FANS, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico. Nulla ancora si sa riguardo al tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac.

Le misure terapeutiche da adottare in caso di sovradosaggio sono le seguenti:

- per le compresse: dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente tossico si può considerare l'utilizzo di carbone attivo, mentre dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita si può considerare uno svuotamento gastrico (p. es. vomito, lavanda gastrica);
 - in caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.
- Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare i FANS, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiinfiammatorio non steroideo, Codice ATC: M01AB05

Il diclofenac ha proprietà analgesiche, anti-piretiche e antiinfiammatorie.

Analgesia: allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75-150 mg) acido acetilsalicilico (3-5 g). Flogosi e infiammazione: il diclofenac si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extrareumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì.

Il meccanismo di azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine, e in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento per os completo; picco dei livelli serici: entro 2 ore; legame proteico: 99,7% (albumine); metabolismo: epatico, 40% biotrasformato nel primo passaggio epatico; eliminazione: 2/3 renale, 1/3 biliare (metaboliti glicurono coniugati).

Dopo circa 20 minuti dall'iniezione intramuscolare di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica 2,5 µg/ml (8 µmol/l).

La concentrazione plasmatica è dose dipendente.

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione i.m., è circa due volte più estesa rispetto ad una stessa dose somministrata per via orale o rettale, in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, subisce l'effetto di primo passaggio.

Il profilo farmacocinetico rimane immodificato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2-4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il $t_{1/2}$ apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.

Tuttavia, dopo sole 4 o 6 ore le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nei fluidi sinoviali che nel plasma e rimangono più alte fino a 12 ore.

La biotrasformazione del diclofenac sodico coinvolge parzialmente il meccanismo di glicuronazione della molecola, come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glicuronazione.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di metabolita; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta con la bile e con le feci.

Non vi sono differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco età - dipendenti.

Nei pazienti con insufficienza renale, se viene osservato il normale schema posologico, non si verifica accumulo del principio attivo immodificato dopo somministrazione di una singola dose.

Con valori di clearance della creatinina < 10 ml/minuto, i livelli plasmatici teorici allo steady-state dei metaboliti sono circa 4 volte più alti rispetto ai soggetti normali. Tuttavia i metaboliti sono eliminati attraverso la bile.

In caso di insufficienza epatica, (epatiti croniche, cirrosi non scompenstate) la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza disturbi epatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità: DL₅₀ nel topo per os: 1300 mg/kg, dopo 48 ore, 231 mg/kg dopo 15 giorni; nel ratto per os: 1500 mg/kg dopo 48 ore, 233 mg/kg dopo 15 giorni, nella cavia per os: 1250 mg/kg.

La tossicità cronica nei trattamenti per os di 90 giorni nel ratto (dosi di 0,5 e 2 mg/kg/die) è risultata praticamente nulla. Dosi di 5 e 15 mg/kg/die, somministrate per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità. Mutagenesi, carcinogenesi, e teratogenesi: Gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogenico del diclofenac. Analgesia: test dell'acido acetico nel ratto: DE₅₀ = 2,5 mg/kg p.o.. Antipiressia: test della febbre da lievito nel ratto: 0,5 mg/kg per os. Infiammazione: edema da carragenina nel ratto: DE₅₀ = 2,1 mg/kg p.o.

$$\text{Indice terapeutico analgesia} = \frac{\text{DL}_{50}}{\text{DE}_{50}} = 88$$

$$\text{Indice terapeutico infiammazione} = \frac{\text{DL}_{50}}{\text{DE}_{50}} = 50$$

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene:

Eccipienti: Cellulosa microcristallina, **Lattosio**, Amido, Polivinilpirrolidone, Magnesio stearato, Idrossipropilcellulosa, Cellulosa acetato ftalato, Dietile ftalato, Titanio diossido.

Soluzione iniettabile:

Ogni fiala contiene: Eccipienti: Propilene glicole (E1520), Alcol benzilico, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse a rilascio prolungato: 5 anni

Soluzione iniettabile: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse a rilascio prolungato: da conservarsi al riparo dell'umidità.

Soluzione iniettabile: da conservarsi al riparo dalla luce e dal calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse a rilascio prolungato: astuccio di cartone litografato contenente 2 blister in PVC/Al da 10 compresse l'uno.

Soluzione iniettabile: astuccio di cartone litografato contenente un cassetto in PVC da 5 fiale in vetro giallo di Ia classe idrolitica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

O.P. Pharma S.r.l. Via Monte Rosa, 61 - 20149 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TRAULEN 100 mg compresse a rilascio prolungato: A.I.C. n° 033420023

TRAULEN 75 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: A.I.C. n° 033420047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Aprile 1999

Data del rinnovo più recente: Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco