

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

VOLTAREN Emulgel 2% gel

2. Composizione qualitativa e quantitativa

100 g di *Voltaren Emulgel* contengono 2,32 g di diclofenac dietilammonio, equivalenti a 2 g di diclofenac sodico.

Eccipienti con effetti noti:

glicole propilenico (50 mg/g di gel)

butilidrossitoluene (0,2 mg/g di gel)

profumo eucalipto pungente

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

3. Forma farmaceutica

Gel.

Gel dall'aspetto cremoso, omogeneo, soffice, bianco o pressoché bianco.

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni (come ad esempio osteoartrosi e artriti), dei muscoli (come ad esempio contratture o lesioni), dei tendini e dei legamenti (come ad esempio tendiniti).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per uso cutaneo.

Adulti al di sopra dei 18 anni:

Voltaren Emulgel 2% gel dona sollievo dal dolore fino a 12 ore:

Applicare *Voltaren Emulgel 2% gel* 2 volte al giorno sulla zona da trattare (preferibilmente il mattino e la sera), frizionando leggermente.

Il quantitativo da applicare dipende dalla dimensione della parte interessata. Per esempio 2-4 g di *Voltaren Emulgel 2% gel* (quantitativo di dimensioni variabili tra una ciliegia e una noce) sono sufficienti per trattare un'area di 400-800 cm².

Dopo l'applicazione pulire le mani con carta assorbente e poi lavarle, a meno che non siano il sito da trattare. La carta assorbente deve essere gettata nei rifiuti domestici dopo l'uso.

I pazienti devono attendere che Voltaren Emulgel 2% si asciughi prima di fare la doccia o il bagno
Attenzione: usare solo per brevi periodi di trattamento.

La durata del trattamento dipende dall'indicazione d'uso e dalla risposta clinica. Il gel non deve essere usato per più di 14 giorni senza il consiglio del medico.

Consultare il medico se i sintomi persistono o peggiorano dopo 7 giorni di trattamento.

Adolescenti dai 14 ai 18 anni:

Applicare Voltaren Emulgel 2% gel 2 volte al giorno sulla zona da trattare (preferibilmente il mattino e la sera), frizionando leggermente.

Il quantitativo da applicare dipende dalla dimensione della parte interessata. Per esempio 2-4 g di Voltaren Emulgel 2% gel (quantitativo di dimensioni variabili tra una ciliegia e una noce) sono sufficienti per trattare un'area di 400-800 cm².

Dopo l'applicazione pulire le mani con carta assorbente e poi lavarle, a meno che non siano il sito da trattare. La carta assorbente deve essere gettata nei rifiuti domestici dopo l'uso.

I pazienti devono attendere che Voltaren Emulgel 2% si asciughi prima di fare la doccia o il bagno. 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 paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Pertanto, l'uso di Voltaren Emulgel 2% gel è controindicato nei bambini al di sotto dei 14 anni di età.

Anziani (al di sopra dei 65 anni)

Può essere impiegato il dosaggio abituale previsto per gli adulti.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di asma, angioedema, orticaria o rinite acuta a seguito dell'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Durante il terzo trimestre di gravidanza.
- L'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 14 anni è controindicato.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La possibilità di eventi avversi sistemici con l'applicazione di *Voltaren Emulgel 2%* non può essere esclusa se il preparato viene usato su aree cutanee estese e per un periodo prolungato.

Voltaren Emulgel 2% 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. *Voltaren Emulgel 2%* può essere usato con bendaggi non occlusivi, ma non deve essere usato con un bendaggio occlusivo che non lasci passare aria.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Voltaren Emulgel 2% gel contiene 200 mg di glicole propilenico per dose (4 g) equivalente a 50 mg/g che può causare irritazione della pelle.

Voltaren Emulgel 2% gel contiene butilidrossitoluene che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

Voltaren Emulgel 2% gel contiene profumo eucalipto pungente, un aroma a sua volta contenente alcool benzilico, citronellolo, cumarina, d-limonene, eugenolo, geraniolo, linalolo che possono causare reazioni allergiche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

4.6. Fertilità, gravidanza e 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 aumenta da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene 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 a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, diclofenac non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se 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.

Diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di *Voltaren Emulgel 2%* 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, *Voltaren Emulgel 2%* 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Voltaren Emulgel 2% non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati includono reazioni cutanee lievi e transitorie al sito di applicazione. In casi molti rari, si possono verificare reazioni allergiche.

Gli effetti indesiderati (Tabella 1) sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Rash con pustole.
Disturbi del sistema immunitario	

Molto raro	Ipersensibilità (inclusa orticaria), angioedema.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Asma.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Dermatite (inclusa dermatite da contatto), rash, eritema, eczema, prurito.
Raro	Dermatite bollosa.
Molto raro	Reazione di fotosensibilità, reazioni allergiche.
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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Il basso assorbimento sistemico di 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 *Voltaren Emulgel 2%* venga ingerito (1 tubo da 60 g contiene l'equivalente di 1,2 g di diclofenac sodico).

In caso di ingestione, 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. Ulteriori modalità di trattamento, entro breve termine dall'ingestione, devono tenere in considerazione le indicazioni cliniche o la raccomandazione del centro antiveleni, dove disponibile.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatori non steroidei per uso topico (Codice ATC: M02A A15).

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici:

Diclofenac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) con marcate proprietà analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche. Il principale meccanismo d'azione è l'inibizione da parte del diclofenac della biosintesi delle prostaglandine (PG) attraverso l'inibizione delle ciclo-ossigenasi (COX).

Voltaren Emulgel 2% è un preparato antinfiammatorio e analgesico ideato per applicazione topica. In presenza di infiammazione e dolore di origine traumatica o reumatica, *Voltaren Emulgel 2%* è in grado di alleviare rapidamente il dolore, ridurre l'edema, migliorare la mobilità del paziente e abbreviare il tempo di recupero della normale funzionalità.

In uno studio sulla distorsione alla caviglia (VOPO-P-307), *Voltaren Emulgel 2%* applicato 2 volte al giorno, ha ridotto efficacemente e rapidamente il dolore.

Nei pazienti trattati con *Voltaren Emulgel 2%*, il dolore al movimento (POM), che rappresentava l'end point primario, già dopo 4 giorni di trattamento era diminuito di circa 50 mm su una scala di VAS di 100 mm (VAS: Visual Analogue Scale), circa il doppio rispetto alla diminuzione di 25,4 mm osservata nel gruppo placebo.

Voltaren Emulgel 2% ha dimostrato di essere significativamente molto superiore in efficacia rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

Importante da segnalare che già nel giro di due giorni dopo l'inizio del trattamento, i pazienti trattati con *Voltaren Emulgel 2%* hanno sperimentato una riduzione del dolore al movimento (POM) pari a 32 mm, mentre nel gruppo placebo si è avuta una diminuzione di soli 18 mm ($p < 0,0001$).

Voltaren Emulgel 2% è risultato efficace anche nel trattare il gonfiore. Sette giorni dopo l'inizio del trattamento, la differenza media del gonfiore tra caviglia lesa e controlaterale era di 0,3 cm per il gruppo *Voltaren Emulgel 2%* e di 0,9 cm per il gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Un'ulteriore evidenza dell'efficacia di *Voltaren Emulgel 2%* è data dal tempo mediano per arrivare a una riduzione del 50% del dolore al movimento (POM) che è risultato essere di 4 giorni nel gruppo trattato con *Voltaren Emulgel 2%*, rispetto agli 8 giorni del gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Il tempo mediano per raggiungere su una scala di VAS un valore di 30 mm o meno del dolore al movimento (POM), era di 4 giorni in entrambi i gruppi sottoposti a trattamento con l'attivo, rispetto a 9 giorni nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). Pertanto, il trattamento con *Voltaren Emulgel 2%* ha accelerato la guarigione di 4 giorni o più.

Con lo studio VOPO-P-307 è stata anche valutata la soddisfazione del paziente nei confronti del trattamento del dolore causato da distorsione alla caviglia.

Al 5° giorno, l'84% dei soggetti che ha utilizzato *Voltaren Emulgel 2%* ha espresso la propria soddisfazione al trattamento, giudicandolo buono, molto buono o eccellente, rispetto a solo il 23% dei soggetti nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

In un'analisi a posteriori, tutti i soggetti con distorsione alla caviglia di grado I o II sono stati classificati al di sopra o al di sotto di un valore di 80 mm su una scala del dolore al movimento di

VAS ed in ogni sottogruppo è stata esaminata l'efficacia. Quattro giorni dopo l'inizio del trattamento, all'endpoint primario di efficacia, *Voltaren Emulgel 2%* è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre il dolore al movimento (POM) sia nei pazienti con dolore ≥ 80 mm (56,4 mm nel gruppo *Voltaren Emulgel 2%*; 27,2 mm nel gruppo placebo; $p < 0.0001$), sia nei pazienti con valori del dolore < 80 mm (44,1 mm nel gruppo *Voltaren Emulgel 2%*; 24,6 mm nel gruppo placebo; $p < 0.0001$).

Grazie alla sua base idro-alcoolica, il gel esercita inoltre un effetto lenitivo e rinfrescante.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione topica, l'assorbimento sistemico di diclofenac è pari a circa il 6% di quello conseguente alla somministrazione orale.

La quantità di diclofenac assorbita attraverso la cute è proporzionale alla dimensione dell'area trattata e dipende inoltre dalla dose topica totale applicata e dal grado di idratazione della pelle. Dopo applicazione topica su circa 400 cm² di cute, il grado di esposizione sistemica di *Voltaren Emulgel 2%* (2 applicazioni/giorno) determinato tramite concentrazione plasmatica, è risultato equivalente a quello di diclofenac 1% gel (4 applicazioni/giorno). La biodisponibilità relativa di diclofenac (rapporto delle AUC) di *Voltaren Emulgel 2%* rispetto alle compresse per dose equivalente di diclofenac sodico), risultava essere del 4,5% al giorno 7 di somministrazione. L'assorbimento non veniva modificato da un bendaggio permeabile all'umidità e al vapore.

Voltaren Emulgel 2% contiene un eccipiente, l'alcool oleico, in concentrazione pari a 0,75%, che facilita la penetrazione cutanea.

In uno studio in vitro sulla penetrazione della barriera cutanea, questa formulazione è stata confrontata con *Voltaren Emulgel 1%* (che non contiene alcool oleico), entrambe applicate in una singola dose di 20mg/cm². I risultati hanno dimostrato una penetrazione cutanea cumulativa di diclofenac circa tre volte superiore per *Voltaren Emulgel 2%* ($6,11 \pm 1,27 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) rispetto a *Voltaren Emulgel 1%* ($2,07 \pm 0,38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) dopo 24 ore. Questi risultati sono stati riprodotti in un altro studio.

Distribuzione

Dopo applicazione topica di diclofenac sulle articolazioni della mano e del ginocchio, diclofenac può essere misurato nel plasma, nei tessuti sinoviali e nei liquidi sinoviali. Le massime concentrazioni plasmatiche di diclofenac somministrato per via topica sono circa 100 volte più basse di quelle a seguito di somministrazione orale della stessa quantità. Il 99,7% di diclofenac si lega alle proteine plasmatiche e di preferenza all'albumina (99.4%).

Dopo applicazione topica, diclofenac si accumula nella cute che agisce da "reservoir", da cui avviene un rilascio graduale di farmaco nei tessuti sottostanti. Da qui diclofenac si distribuisce

preferenzialmente e persiste nei tessuti profondi infiammati, quali le articolazioni, dove si ritrova in concentrazioni fino a 20 volte superiori rispetto al plasma.

Biotrasformazione

La biotrasformazione di diclofenac avviene parzialmente per glicuronoconiugazione della molecola originale ma principalmente per singola o multipla idrossilazione, dando origine a metaboliti fenolici, molti dei quali sono convertiti a coniugati glicuronati.

Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, tuttavia la loro concentrazione è molto ridotta rispetto a diclofenac.

Eliminazione

La clearance totale sistemica di diclofenac del plasma è 263 ± 56 ml/min. L'emivita plasmatica è di 1-2 ore. Quattro dei metaboliti, inclusi i due farmacologicamente attivi, hanno un'emivita plasmatica breve di 1-3 ore. Uno solo dei metaboliti, il 3'-idrossi-4'-metossi-diclofenac, ha un'emivita plasmatica maggiore, tuttavia è inattivo. Sia diclofenac che i suoi metaboliti sono escreti principalmente con le urine.

Caratteristiche nei pazienti

Non ci si aspetta accumulo di diclofenac e dei suoi metaboliti nei pazienti con disfunzioni renali. Nei pazienti con epatiti croniche o con cirrosi non compensate, la cinetica ed il metabolismo del diclofenac non sono modificati rispetto a quelli dei pazienti senza malattie epatiche.

Caratteristiche di particolare interesse per il paziente.

L'applicazione di *Voltaren Emulgel 2% gel* soddisfa l'esigenza di un trattamento locale efficace e sicuro, idoneo ad evitare concomitanti somministrazioni sistemiche di farmaci antiflogistici sconsigliati nei pazienti anziani e/o sofferenti a livello gastrico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici ottenuti dagli studi di tossicità acuta ed a dose ripetuta, come pure da quelli di genotossicità, mutagenicità e carcinogenesi con diclofenac non hanno evidenziato alcun rischio specifico per l'uomo alle dosi previste per l'uso terapeutico. Non vi è stata alcuna evidenza che diclofenac abbia un potenziale teratogeno nei topi, ratti o conigli. Diclofenac nei ratti non ha avuto alcuna influenza sulla fertilità. Non è stato influenzato lo sviluppo prenatale, perinatale e postnatale della prole.

Voltaren Emulgel 2% è stato ben tollerato in una gamma di studi. Non vi è stato alcun potenziale per fototossicità e il gel a base di diclofenac non ha causato alcuna sensibilizzazione o irritazione cutanea.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene, carbomeri, cocoile caprilocaprato, dietilammina, alcool isopropilico, paraffina liquida, macrogol cetostearile etere, alcool oleico, **glicole propilenico**, **profumo eucalipto pungente**, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: tubo da 20 g, 60 g, 100 g, 150 g con tappo a vite (triangolare o tondo):

Tubo in laminato (polietilene a bassa densità/alluminio/polietilene ad alta densità o polietilene a bassa densità/alluminio/miscela di polietilene lineare a bassa densità, polietilene ad alta densità e additivo antibloccaggio masterbatch – strato interno) su cui è saldata una spalla in polietilene chiusa con un sigillo.

Il tubo è chiuso con un tappo a vite di polipropilene a sfondamento predisposto per la rimozione del sigillo prima del primo uso.

Confezione: tubo contenente 100 g di gel al 2% con tappo a scatto:

Tubo in alluminio laminato (polietilene a bassa densità/alluminio/polietilene ad alta densità o miscela di polietilene lineare a bassa densità, polietilene ad alta densità e additivo antibloccaggio masterbatch - strato interno) dotato di una spalla in polietilene ad alta densità. Il tubo è chiuso con un tappo a scatto in polipropilene e coperchio in elastomero termoplastico. Il tappo a scatto ha linguette anti-contraffazione in polipropilene posizionate su ciascun lato del tappo.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Novartis Farma S.p.A.

Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

Concessionario per la vendita:

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Tubo (LDPE/Al/HDPE) da 20 g gel: A.I.C. n° 034548053

Tubo (LDPE/Al/HDPE) da 60 g gel: A.I.C. n° 034548065

Tubo (LDPE/Al/HDPE) da 100 g gel: A.I.C. n° 034548077

Tubo (LDPE/Al/HDPE) da 150 g gel: A.I.C. n° 034548127

Tubo (LDPE/Al/miscela di LLDPE - HDPE - additivo antibloccaggio masterbatch) da 60 g gel:
A.I.C. n° 034548141

Tubo (LDPE/Al/miscela di LLDPE - HDPE - additivo antibloccaggio masterbatch) da 100 g gel:
A.I.C. n° 034548154

Tubo (LDPE/Al/miscela di LLDPE - HDPE - additivo antibloccaggio masterbatch) da 150 g gel:
A.I.C. n° 034548166

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 05 Aprile 2012

10. Data di revisione del testo

Ottobre 2020