

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Dermapharm 3 mg/g gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 30 mg di diclofenac sodico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Chiaro, trasparente, incolore o giallo pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della cheratosi attinica (AKs) con grado di severità pari a 1 o 2 (in accordo ad Olsen), preferibilmente sul viso e sul cuoio capelluto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

Diclofenac Dermapharm deve essere applicato sull'area lesa della pelle due volte al giorno e massaggiato delicatamente. La quantità necessaria dipende dalle dimensioni dell'area da trattare.

Generalmente si applicano 0,5 grammi di gel (le dimensioni di un pisello) su un'area lesa di 5x5 cm. La normale durata del trattamento va dai 60 ai 90 giorni. L'efficacia massima si ottiene con una durata del trattamento verso il livello più alto di questo intervallo.

La guarigione completa delle lesioni o gli effetti terapeutici ottimali possono non risultare evidenti fino a 30 giorni dal completamento della terapia. Non si deve superare la dose massima di 8 grammi al giorno.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine.

##### *Anziani*

Può essere usata la normale dose per adulti.

##### *Popolazione pediatrica*

Le dosi raccomandate e le indicazioni per l'uso di Diclofenac Dermapharm nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

#### 4.3 Controindicazioni

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

A causa di potenziali reazioni crociate, il gel non deve essere usato in pazienti che hanno manifestato reazioni da ipersensibilità, con sintomi quali asma, riniti allergiche o orticaria, all'acido 2-acetossibenzoico (acido acetilsalicilico) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

L'uso di Diclofenac Dermapharm è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Grazie al basso assorbimento sistemico del Diclofenac Dermapharm, la possibilità che si verifichino reazioni avverse sistemiche a seguito dell'uso esterno di Diclofenac Dermapharm è bassa rispetto alla frequenza delle reazioni avverse che si verificano con il diclofenac somministrato per via orale. Tuttavia, la possibilità di eventi avversi sistemici con l'applicazione di diclofenac a livello topico non può essere esclusa se il preparato viene usato su aree cutanee estese e per un periodo prolungato (vedere informazioni sulle forme sistemiche di diclofenac).

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcere o sanguinamenti gastrointestinali attivi o in pazienti con ridotte funzioni cardiache, renali o del fegato in quanto sono stati riportati casi isolati di reazioni avverse sistemiche (come affezioni renali) dopo uso topico di farmaci antiinfiammatori.

È noto che i FANS possono avere funzione antiplastrinica. Pertanto, nonostante la probabilità di reazioni avverse a livello sistemico sia bassa, è richiesta cautela nei pazienti con emorragia endocranica e diatesi emorragica.

Durante il trattamento deve essere evitata l'esposizione diretta al sole e la frequentazione di solarium. In caso si verifichino reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo, il trattamento deve essere interrotto.

L'applicazione di diclofenac a livello topico deve avvenire solo sulla pelle integra, evitando lesioni cutanee, ferite aperte, aree infette e dermatiti esfoliative. Il gel non deve venire a contatto con gli occhi o le mucose e non deve essere ingerito.

Interrompere il trattamento se si manifesta un'eruzione cutanea (generalizzata) dopo l'applicazione del medicinale.

Diclofenac topico può essere usato con bendaggi non oclusivi, ma non deve essere usato con un bendaggio oclusivo che non lasci passare aria.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché l'assorbimento sistemico di diclofenac da una formulazione topica è molto basso, tali interazioni sono molto improbabili.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

La concentrazione sistemica di diclofenac è più bassa dopo somministrazione topica rispetto a quella delle formulazioni orali.

Con riferimento all'esperienza con l'uso sistemico di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sistemici, si raccomanda:

- L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo fetale. Dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1% a circa 1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.
- Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva. Nell'animale, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato un aumento delle perdite pre e postimpianto e mortalità

embrio-fetale. Inoltre, somministrando inibitori della sintesi delle prostaglandine ad animali nel periodo organogenetico, si è registrato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari.

Nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza, diclofenac non deve essere assunto se non strettamente necessario. Se diclofenac è assunto da donne che tentano il concepimento o che sono nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta bassa (< 30% della superficie corporea) e la durata del trattamento la più breve possibile (non più di tre settimane).

Nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto ai seguenti rischi:

- Disfunzione renale nel feto. Dalla 12esima settimana: oligoidramniosi (di regola reversibile dopo l'interruzione della terapia) oppure anamniosi (in particolare associata a esposizione prolungata). Dopo la nascita: l'insufficienza renale può persistere (in particolare a seguito dell'esposizione tardiva e prolungata);
- Tossicità cardiopolmonare nel feto (ipertensione polmonare con chiusura prematura del dotto arterioso). Il rischio sussiste dall'inizio del 6° mese e aumenta se la somministrazione è prossima al termine della gravidanza.

Alla fine della gravidanza (durante il terzo trimestre), tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre la madre e il neonato ai seguenti rischi:

- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, effetto antiaggregante che si può manifestare anche a dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio;
- Aumentato rischio della formazione di edema per la madre.

Di conseguenza, diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

#### Allattamento

Come altri FANS, diclofenac passa nel latte materno in piccola quantità. Tuttavia, alle dosi terapeutiche raccomandate per Diclofenac Dermapharm, non si prevedono effetti nel lattante.

Data la mancanza di studi controllati nelle donne che allattano, il medicinale deve essere usato nelle donne che allattano solo su consiglio di un operatore sanitario. In queste circostanze, Diclofenac Dermapharm non deve essere applicato sul seno delle puerpere nel periodo di allattamento, né in altre ampie aree della pelle o per periodi prolungati (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**

##### Reazioni avverse comuni

Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza comprendono reazioni cutanee localizzate, come dermatite da contatto, eritema ed eruzione cutanea oppure reazioni a livello della sede di applicazione come infiammazione, irritazione della pelle, dolore e vescicazione.

Gli studi condotti ad oggi non hanno evidenziato un incremento delle reazioni correlato all'età o un andamento delle reazioni specifico all'età.

Le reazioni avverse sono riportate in termini di frequenza, in ordine decrescente secondo la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

Molto raro ( $< 1/10,000$ )

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1,000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (da <math>\geq 1/10,000</math> a <math>&lt; 1/1,000</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10,000</math>)</b>
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Dolore oculare, disturbi della lacrimazione		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, nausea		Emorragia gastrointestinale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni a livello della sede di applicazione (compresi infiammazione, irritazione della cute, dolore e formicolio o vescicazione a livello della sede di trattamento)			
Disturbi del sistema immunitario				Tutti i tipi di reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, edema angioneurotico)
Infezioni e infestazioni				Eruzione cutanea con pustole
Patologie del sistema nervoso	Iperestesia, ipertonìa, parestesia localizzata			
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Asma
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite (inclusa dermatite da contatto), eczema, pelle secca, eritema, edema, prurito, eruzione, eruzione squamosa, ipertrofia cutanea, ulcera cutanea, eruzione	Alopecia, edema facciale, eruzione maculopapulare, seborrea	Dermatite bollosa	Reazioni da fotosensibilità

	vescicolobollosa		
Patologie vascolari		Emorragia	

È stata riferita un'alterazione temporanea del colore dei peli nella zona di applicazione, che generalmente si risolve quando si interrompe il trattamento.

I patch test condotti su pazienti sottoposti a terapia pregressa indicano che la probabilità di dermatite allergica da contatto per sensibilizzazione (tipo IV) al diclofenac è pari al 2,18%. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. È improbabile la cross-reattività con gli altri FANS. I test sierici condotti su oltre 100 pazienti indicano l'assenza di anticorpi anti-diclofenac di tipo I.

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il basso tasso di assorbimento sistemico del diclofenac tipico rende il sovradosaggio molto improbabile. La cute deve essere tuttavia sciacquata con acqua. Non si sono verificati casi clinici di sovradosaggio da ingestione di gel contenente diclofenac.

Tuttavia, in caso di ingestione accidentale di diclofenac topico (1 tubo da 100 g contiene l'equivalente di 3000 mg di diclofenac sodico) possono essere previsti effetti indesiderati simili a quelli osservati a seguito del sovradosaggio di compresse di diclofenac. In caso di ingestione accidentale che determini effetti indesiderati significativi, andranno adottate le misure terapeutiche generali normalmente adottate nel trattamento di avvelenamenti con farmaci antinfiammatori non steroidei.

Per la gestione di complicazioni quali insufficienza renale, convulsioni, irritazione gastrointestinale e depressione respiratoria, devono essere somministrati trattamenti di supporto e sintomatici. Devono essere prese in considerazione la decontaminazione gastrica e l'uso di carbone attivo, soprattutto entro breve tempo dall'ingestione.

Terapie specifiche (quali la diuresi forzata e la dialisi) non avranno probabilmente effetti terapeutici nell'eliminazione dei FANS a causa dell'elevato potere legante per le proteine di legame dei FANS.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri dermatologici; Codice ATC: D11AX18

#### Meccanismo d'azione

Il diclofenac è un antinfiammatorio non steroideo.

Il meccanismo d'azione del diclofenac nella cheratosi attinica è sconosciuto, ma può essere correlato all'inibizione della via della ciclossigenasi, con conseguente riduzione della sintesi della prostaglandina E2 (PGE2). L'efficacia del trattamento è stata dimostrata solo in studi controllati con placebo.

Non sono stati condotti studi comparativi con 5-fluorouracile topico. Gli effetti positivi a lungo termine del diclofenac in gel, non sono stati dimostrati.

#### Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che il diclofenac in gel cura lesioni della cheratosi attinica, ed il massimo effetto terapeutico è stato osservato 30 giorni dopo la cessazione della terapia con il medicinale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

L'assorbimento medio del diclofenac attraverso la pelle varia da <1% a 12% con grande variabilità da interindividuale. L'assorbimento dipende dalla quantità di dose applicata e dal sito di applicazione.

#### Distribuzione

Il diclofenac si lega ampiamente all'albumina sierica.

#### Biotrasformazione

La biotrasformazione del diclofenac coinvolge parzialmente la coniugazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla che genera diversi metaboliti fenolici, molti dei quali vengono convertiti in coniugati glicuronidi. Due di questi metaboliti fenolici sono biologicamente attivi, ma in misura molto inferiore al diclofenac. Il metabolismo del diclofenac a seguito della somministrazione percutanea e della somministrazione orale è analogo.

#### Eliminazione

Il diclofenac ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente attraverso l'urina. La clearance sistemica del diclofenac dal plasma, a seguito della somministrazione orale, è pari a  $263 \pm 56$  ml/min (valore medio  $\pm$  DS). L'emivita plasmatica terminale è breve (1-2 ore). Anche i metaboliti hanno un'emivita terminale breve pari a 1-3 ore.

#### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

Dopo l'applicazione topica, il tasso di assorbimento del diclofenac da parte dell'epidermide normale è comparabile all'assorbimento da parte di epidermidi compromesse, sebbene si registri una vasta variabilità interindividuale. L'assorbimento sistemico del diclofenac è pari a circa il 12% della dose somministrata nel caso di epidermidi compromesse e al 9% in quelle intatte.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi pubblicati condotti sugli animali hanno mostrato che quando il diclofenac viene somministrato a livello orale, le principali reazioni avverse si verificano nel tratto gastrointestinale. Nel coniglio, il diclofenac ha inibito l'ovulazione e, nel ratto, ha compromesso l'impianto della blastocisti, nonché i primi stadi dello sviluppo embrionale. La potenziale tossicità embrio-fetale del diclofenac è stata valutata in tre specie animali (ratto, topo e coniglio). La morte fetale ed il ritardo nella crescita sono stati osservati a dosi maternotossiche. Tuttavia i dati disponibili non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogenici del diclofenac. L'uso del diclofenac ha prolungato la durata della gestazione e del parto. Dosi inferiori a quelle maternotossiche non hanno provocato effetti sullo sviluppo postnatale. I risultati ottenuti negli studi di genotossicità e di cancerogenesi suggeriscono che è improbabile che il diclofenac possa provocare nell'uomo effetti cancerogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio ialuronato  
Macrogol 400  
Alcol benzilico  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 6 mesi.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio con membrana sigillante e lacca protettiva interna, con tappo a vite in HDPE.

10 g gel

25 g gel

26 g gel

30 g gel

50 g gel

60 g gel

90 g gel

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna richiesta particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dermapharm AG

Lil-Dagover-Ring 7

Gruenwald, 82031

Germania

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**