## **VOLINI GEL**

(Diclofenac diethylamine, Linseed oil, Racementhol and Methyl Salicylate Gel)

VARNING: CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL RISK

Cardiovascular Risk 
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may cause an increased risk of serious cardiovascular 
normobiotic events, myocardial inflarction, and stroke, which can be talat. This risk may increase with duration 
of use. Palantis with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk 
see WARNINGS AND PRECAUTIONS!

Sastrointestlinal Risk

ISAIDs cause an increased risk of serious gastrointestlinal adverse events including bleeding, ulceration
diperforation of the stomach or intestlines, which can be fatal. These events can occur at any time
furing use and without warming symptoms. Elderfy patients are at greater risk for serious gastrointestina
vents (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

COMPOSITION

 VOLINI GEL contains:
 Dickofenac Diethyfamine BP.

 Dickofenac Diethyfamine BP.
 1.16% w/w

 Quipulaent In Dickofenac sodium BP 1.00% w/w)
 10.0% w/w

 Methyl Safcystae BP
 5.00 % w/w

 Linseed Oil BP
 3.00 % w/w

 Gel base
 4.5

Excipients: Carbomer 934, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol, butylated hydroxyl toluene, citric acid monohydrate, isopropyl alcohol, disodium edetate, diethylamine and purified water. DESCRIPTION 1

VOLINI GEL is a multi-ingredient preparation containing diclofenac diethyl amine 1.16% w/w, linseed oil 3% w/w, methyl salicylate 10% w/w and racementhol 5% w/w intended for topical application.

Dicidence diethylanine is a benzane-seelic acid derivative, a nensteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), it is chemically designated as dethylaninonium 2(¿C d-dictorantiino)phylacetate. The molecular weight is 369.29. Its molecular formula is C,H,CIN,O, it has the following structural formula: CI H COO EISNH\*

DICLOFENAC DIETHYLAMINE STRUCTURAL FORMULA

.....1.00 % w/w

Linseed oil contains predominantly essential fatty acid-linotenic acid. Alpha-linotenic acid (ALA) is a polyunsaturated omega-3 fatty acid. It is chemically designated as [92, 122, 152]. Octadecatifenoic acid. Its molecular formula is C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and molecular weight is 278-4. It has the following structural formula:

α-LINOLENIC ACID STRUCTURAL FORMULA

METHYL SALICYLATE STRUCTURAL FORMULA Racementhol is a racemic mixture of menthol. Menthol is chemically designated as 2-isopropyi-5-1 its molecular formula is  $C_{H_{20}}O$  and molecular weight is 156.3. It has the following structural formula:

MENTHOL STRUCTURAL FORMULA

INDICATIONS<sup>2</sup>

VOLINI GEL is indicated for the local symptomatic relief of pain and inflammation in:

trauma of the tendors, igaments, muscles and joints, e.g. due to sprains, strains and bruses
localised forms of soft tissue thermatism

muscle and joint diseases (rheumation distribution and osteoarthritis, radicultis, low back pain, sichlas)

DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION<sup>2</sup>

Adults VOLINI GEL should be rubbed gently into the skin. Depending on the size of the affected site to be treated 2-4g (a circular shaped mass approximately 2.0-2.5cm in diameter) should be applied 3 - 4 times a daily. After application, the hands should be washed unless they are the site being treated. Use in the elderly: The usual adult dosage may be used.

VOLINI GEL is suitable for the transmission of ultrasound and may be used as a couplant in combination with ultrasound therapy. If large areas of the body are covered with get, systemic absorption will be greater and the risk of side-effects increased, especially if the therapy is used frequently. USE IN SPECIAL POPULATIONS 1.3

 Pregnancy
The systemic concentration of dictofenac is lower after topical administration, compared to oral formulations. With
"reference to experience from treatment with NSAIDs with systemic uptake, the following is recommended: Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect the pregnancy and/or the embryo/fetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac meltiformion and gastroschisis after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The abbotle first for cardiovascular melformation was thereby in a minetal supplication of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation is said embryo-dist lethingly, in addition, increased middences of various meltiformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenetic period. During the first and second trimester of pregnancy, diofesters about into the given unless clearly necessary if diofesters is used by a normal attempting to corticate, or during the first and second trimester of pregnancy, the dose should be kept as ord ward duration of treatment as should be kept as down and cardiovascular and the standard or the artist of pregnancy, the dose should be kept as down and distinguish processing the first and second trimester of pregnancy, the dose should be kept as down and distinguish and prostaglanding synthesis in the standard or the stan

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose the fetus to:
- cardiopulmonary toxicity (with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertenrenal dysfunction, which may progress to renal failure with oligo-hydroamnicsis;

e mother and the neonate, at the end of pregnancy, to: possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses. inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour. Consequently, diclofenac is contraindicated during the third trimester of pregnancy.

Lactation
 It is not known whether dictofenacis excreted in human milk; however, studies in animals detected dictofenacis in the milk after oral administration. Because many drugs are excreted in human milk and because of the dictofenacis in the milk after oral administration. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for sections adverser reactions in nursing infants from dictofenaci and decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Because of a lack of controlled studies in lactaling women, the product should only be used during lactation under advice from a healthcare professional. Under this circumstance, gel should not be applied on the breast of nursing mothers, not do elsewhere on large areas of skin or for a prolonged period of time (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Labor and Delivery
in reported that studies with oral NSAIDs, including dictolense, as with other drugs known to inhibit protalglandin
in reported that studies with oral NSAIDs, including dictolense, as with other drugs known to inhibit protateglandin
approximately within the tre maximum recommended critical done floated on biovariability and hoty surface area
comparison). The effects of dictofenac diethylamine, linseed oil, methyl salloyfate and racementhol get on labor and
delivery in pregnant women are unknown.

Pediatrics
 Safety and effecti

Geriatrics
the total number of subjects treated with dictofenac gel in reported clinical studies, 498 were 55 years of age and over,
overall differences in effectiveness or safety were reported between these subjects and younger subjects, but greater
salivity to the effect of NSAIDs in some older individuals cannot be ruled out.

Dicofenac, as with any NSAID, is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions t dicofenac get may be greater in patients with impaired renaf function. Because elderly patients are more likely! have decreased renaf function, care should be taken when using dicofenac diethylamine, linseed oil, methyl salicylat and racementhic get in the elderly, and It may be useful to monitor renaf function.

CONTRAINDICATIONS <sup>1,2</sup>

VOLINIGEL is contraindicated in:

Patients with or without chronic asthma in whom attacks of asthma, urticaria or acute rhinitis are precipitated by acotystatopic acid (aspim) or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Severe, rarely fatal, arraphylacic-like reactions to NSAIDs have been propried in such patients.

Setting of coronary artery bypass graft (Cold) surgery.

Patients with a known hypersensibility to diciliferance, linseed oil, racementhol and methyl salicylate or any of the

Third trimester of pregnancy.
Children and adolescents aged less than 14 years. WARNINGS AND PRECAUTIONS 1,2,3, The possibility of systemic adverse eve areas of skin and over a prolonged perio

products containing dictofenac.

Dictofenac dividynamine, linseed oil, methys salicylate and racementhol gel should be applied only to intact, non-diseased sish and not to skin wounds or open injuries. It should not be allowed to come into contact with the eyes or mucous membranes, and should not be injested.

Dictofenac diethylamine, linseed oil, methy's salicylate and racementhol gel can be used with non-occlusive bandages but should not be used with na methylococlusive dessing.

VOLINI GEL contains propylene glycol, which may cause mild, localized skin irritation in some people.

Cardiovascular Thrombotic Events
Reported clinical trials of several COX-2 selective and conselective NSAIDs of up to three years duration have reported
Reported clinical trials of several COX-2 selective and conselective words: mycoardial infection, and stroke, which can be fatal.
AN INAIDs, both COX-2 selective and nonselective, may have a sminir risk. Petients with bronour OX desease or risk factors for CV diseases may be at greater risk. To minimize the potential risk for an adverser CV event in patients treated
with NSAIDs, the fowest effective does should be used for the shortest duration possible. Physicians and patients should remain alert for the development of such events, even in the absence of previous CV symptoms. Patients should be informed about the signs and/or symptoms of serious CV versions and the steps to lake if they occur.

There is no consistent evidence that concurrent use of aspirin mitigates the increased risk of serious CV thrombotic events associated with NSAID use. The concurrent use of aspirin and an NSAID does increase the risk of serious GI Reported two large, controlled, clinical trials of a COX-2 selective NSAID for the treatment of pain in the first 10-14 days following CABG surgery reported an increased incidence of myocardial infarction and stroke.

Castrointestinal (Giff Edeck: Bick Of Ullcration) Bleeding, and Perforation
NSAUs; including dictofrance, can cause serious gastrointestinal (Gi) arbertre events including inflammation, bleeding, ulcention, and perforation of the stomach, small intestine, or large intestine, which can be fast. These serious adverse events can occur at any time, with or without warning symptoms, in patients treated with NSAUS. Only one in five patients who develop a serious upper Gil adverse event on SAUD heavy is symptomical. Upper Gil ulcray, gross bleeding or perforation caused by NSAUS occur in approximately 1% of patients treated for 3-6 months, and in about 2%-4% of patients treated for one year. Those treated continue with longer duration of use, increasing the likelition of developing a serious GI event at some time during the course of therapy. However, even short-term therapy is not without risk.

NSAIDs should be prescribed with extreme caution in those with a prior history of ulcar disease or gastrointestinal bleeding. Patients with a prior history of place fuel sease and/or gastrointestinal bleeding who use NSAIDs have a greater than 10-fold-increased risk of evenloping of Diede compared to patients with either of these risk factors. Other factors that increase the risk for GI bleeding in patients treated with NSAIDs include concomitant use of oral corticosteroids or anticogulants, longer duration of NSAID themps, synoting, use of alcohol, older age, and poor general health status. Most spontaneous reports of fatal GI events are in elderly or debilitated patients and therefore special care should be taken it hereign gibs population. GI event in great increased with most ADD, the levents fately does should be used for the shortest possible duration. Physicians and patients should remain alert for agins and symptoms of GI ulcention and beginding during dictioned in the rays and promptly initiate additional evaluation and reterment if a serious GI adverse event is suspected. For high risk patients, alternate therapise that do not involve NSAIDs should be considered.

Hepatic Effects
Elevations of one or more liver tests may occur during therapy with diclofenac. These laboratory abnormalities may propriess, may remain unchanged, or may be transient with continued therapy. Borderline elevations (i.e. less than 3 times the ULN (ULN = the upper limit of normal range)) or greater elevations of transaminases occurred in about 15% of dictionar-treated patients. Of the markers of hepatic function, ALT (SGPT) is recommended for the monitoring of liver injury.

Inreported clinical trials, meaningful everations (i.e., more than 3 times the ULN) of AST (SGOT) (ALT was not measured in all studies) occurred in about 2% of approximately 5,700 patients at some time during dictioners retentment. In a reported large, open-table, controlled trial of 3,700 patients treated or 2-6 months, patients were monitored first at 8 weeks and 1,200 patients were monitored first at 8 weeks and 1,200 patients were monitored again at 24 weeks. Meaningful elevations of ALT and/or AST occurred in about 4% of patients and included marked elevations (i.e., more than 8 times the ULN), and control 1% of the 3,700 patients. In that open-table study, a higher incidence of borderine (less than 3 times the ULN), moderate (3-8 times the ULN), and marked of elevations of ALT or AST was observed in patients receiving dictidence when compared to other NS-AIDs. Elevations in transaminases were seen more frequently in patients with ostocarbritis than in hose withfrourmoloid arthritis.

Almost all meaningful elevations in transaminases were detected before patients became symptomatic. Abnormal tests occurred during the first 2 months of therapy with dictofenac in 42 of the 51 patients in all trials who developed

Physicians should measure transaminases periodically in patients receiving long-term therapy with diclofenac, because severe hepatotoxicity may develop without a prodrome of distinguishing symptoms.

If abnormal liver tests persist or worsen, if clinical signs and/or symptoms consistent with liver disease develop, or if systemic manifestations occur (e.g., eosinophilia, rash, abdominal pain, diarrhea, dark urine, etc.), diclofenac should be

To minimize the potential risk for an adverse liver related event in patients treated with diclofenac, the lowest effective dose should be used for the shortest duration possible. Caution should be exercised in prescribing diclofenac will concomitant drugs that are known to be potentially hepatotoxic (e.g. antibiotics, anti-e-plieptics).

Hypertension NSADs, including dicidenac can lead to onset of new hypertension or worsening of preexisting hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of CV events. Patients taking thiszides or loop diuretics may have impander desponse to these therapies when taking NSADs. Is, cluding diolofenac, should be used with aution patients with hypertension. Blood pressure (BP) should be monitored closely during the initiation of therapy with dicidence and thorughouther course of therapy.

Congestive Heart Failure and Edema
Fluid retention and edema have been reported in some patients taking NSAIDs including diclofenac. Diclofenac diethylamine, lineaed oil, methyl salicyfate and racementhol get should be used with caution in patients with fluid retention or heart failure. Renal Effects

Ronal Effect.

Complete distribution of INSAIDs has resulted in mediginal procrosis and other main linuy. Read bioxidy has also Long term administration of INSAIDs has resulted in the maintenance discussion of a nonsteroidal anti-inflammatory drug may cause a dose-dependent reduction in proposalgaminis formation and, secondaryli, in renal blood flow, which may precipitate over tended decompensation. Patients at greatest risk of this reaction are those with impaired renal function, heart failure, liver dysfunction, those taking duried to a simple control of the proposal con

Anaphylactoid Reactions
As with other NSAIDs, anaphylactoid reactions may occur in patients without known prior exposure to dictofenace delibyariame, linesed oil, methy saliciyate and racementhol gel should not be given to patients with the aspirin triad. This symptom complex typically occurs in asthmatic patients who experience rhinlis with or without nasal polyps, or who exhibit severe, potentially fatal bronchospasm after taking aspirin or other NSAIDs. Emergency help should be sought in cases where an anaphylactoid reaction occurs.

Didofenac should not be applied to open skin wounds, infections, inflammations, or exfoliative dematitis, as it may affect absorption and tolerability of the drug. Dictofenac should not be allowed to come into contact with the eyes or with mucous membranes.

The effect of dictofenac diethylamine, linseed oil, methyl salicylate and racementhol gel under occlusive dressings has

Pregnancy in late pregnancy, as with other NSAIDs, dictofenac diethylamine, linseed oil, methyl salicylate and racementhol gel should be avoided because it may cause premature closure of the ductus arteriosus.

Corticosteroid treatment
Diciofense diethylamine, linseed oil, methyl salicylate and racementhol gel cannot be expected to substitute for corticosteroids rob relat corticosteroid responsive liness. Patients on priorioged corticosteroid therapy should have their therapy tapered solwly la decision in made to discontitue corticosteroids.

Hematological Effects
Anemia is sometimes seen in patients receiving NSAIDs. This may be due to fluid retention, occult or gross Gi bloods
or an incompleish described effect upon erythropoiesis. Patients on long-term treatment with NSAIDs, inclind diddrenac, should have their hemoglobin or hematocrit checked if they exhibit any signs or symptoms of anemia or in

utaneous application of gel has no influence on the ability to drive and use machines. 
formation for Patients

Showering/bathing should be avoided for at least 1 hour after the application. Patient should wash his/her hands after use, unless the hands are the retated joint. If dicidence diethylamine, linseed oil, methyl salicytate and racementhol gel is applied to the hand(s) for treatment, patient should not wash the treated hand(s) for at least 1 hour after the application; linseed oil, methyl salicytate and racementhol gel should not be applied to the patient of the patient should be avoided. Contact of dicidence diethylamine, linseed oil, methyl salicytate and racementhol gel with eyes and mucous membranes should be avoided.

External heat and/or occlusive dressings should be avoided. External heat and/or occlusives dressings should not be be patient for the applied to treated joint(s) to sunlight should be avoided.

External heat and/or occlusives dressings should not be applied to treated joints. In the same should not be used concomitantly with sunscreens, cosmelics, lotions, midsturzers, insect repellants, or other tropical medications on the same skin sites has not been evaluated.

Concomitant use of dicidence diethylamine, linseed oil, methyl salicytate and racementhol gel with oral non-wearing or control of the patient of the patients of the patie

DRUG INTERACTIONS <sup>1,3</sup>
Since systemic absorption of dicofenac from a topical application is very low such interactions are very unlikely. There are no known interactions with of diciofenac get but the interactions known with oral dicofenac are mentioned below.

Aspirin. When dicidenac is administered with aspirin, the binding of dicidenac to protein is reduced, although the clearance of free dicidenac is not altered. The clinical significance of this interaction is not known, however, as with other NSAIDs, concomitant administration of dicidenac and aspirin is not generally recommended because of the potential of increased adverse effects.

ACE-Inhibitors
NSAIDs may diminish the antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. This interaction should be given consideration in patients taking NSAIDs concomitantly with ACE inhibitors.

Distratics.

Reported clinical studies, as well as post-marketing observations, have shown that NSAIDs can reduce the nativersic effect of turnsernide and thisodies in some patients. The response has been attributed to inhibition of renal prostaglandin synthesis. During concentrate therapy with NSAIDs, the patient should be observed closely for signs of renal failure as well as to assure distratic efficacy.

Methotrexate
NSAIDs have been reported to competitively inhibit methotrexate accumulation in rabbit kidney slices. This may indicate
that they could enhance the toxicity of methotrexate. Caution should be used when NSAIDs, including diclofenac, are
administered concomitantly with methotrexate.

Cyclosporine
Dicloferiac, like other NSAIDs, may affect renal prostaglandins and increase the toxicity of certain drugs. Therefore
concomitant therapy with dicloferiac may increase cyclosporine's nephrotoxicity. Caution should be used when
dicloferiac is administered concomitantly with cyclosporine.

Oral tonstroidal Arti-inflammatory Drugo.
Specific Interaction tudies of disobserga pland oral NSAIDs were not performed. Also, the clinical trials of dicoferrac gell prohibited concomitant use of oral NSAIDS. There is systemic exposure to dicoference following normal use of dicoference gell, up to 6% of the systemic revisor of a single oral dose of dicidence. Therefore, concomitant daministration of dicidence diethylamine, lineace of unit may result in increased diverse NSAID efforts.

Topical Treatments
Concomitant use of dictofenac diethylamine, linseed oil, methyl salicylate and racementhol gel with other topical products, including lopical medications, sunscreens, lotions, moisturizers, and cosmetics, on the same skin site has not been tested and should be avoided because of the potential to after local tolerability and absorption.

UNDSIRABLEFFECTS 

Adverse reactions (Table 1) are raised under heading of frequency, the most frequent first, using the following commentors: 1970,000 (1970), uncommon (≈1/10,000), unco

Table 1: Undesirable	Effects
Immune system disord	ers
Very rare:	Hypersensitivity (including urticaria), angioneurotic oedema
Infections and infestation	2018
Very rare cases:	Rash pustular.
Respiratory, thoracic ar	nd mediastinal disorders
Very rare:	Asthma.
Skin and subcutaneous	tissue disorders
Common:	Rash, eczema, erythema, dermatitis (including contact dermatitis), pruritus.
Rare:	Dermatitis bullous.
Very rare cases:	Photosensitivity reactions.

There has been no experience of overdose with diclofenac gel.

No events of accidental ingestion have been reported with diciofenac gel. Effects similar to those observed after an overdose of diciofenac tablets can be expected if substantial amounts of diciofenac gel are ingested. Symptoms following acute oral NSAID eventoses are usually limited to lethargy, dioveriness, nausea, vomiting, and epigastic pain, which are respiratory depression, and coma may occur. Anaphylactoid reactions have been reported with therapeutic ingestion of NSAIDs, and may occur after an overdose.

Ingestion of methyl salicylate poses the threat of severe, rapid-onset salicylate poisoning because of its liquid concentrated form and lipid solubility. It is readily absorbed from the gastrointestinal tract and most is rapidly hydrolysed to five salicylate. The symptoms, which may appear within jours of ingestion, as elimitar to bose of salicylate poisoning in general, although methyl salicylate is expected to be more took because of its lipid solubility. There have been reports of intallies after registers of or satilities as finilin and total darks of all in an adult, although the adult letted tooks es isstitated to of salies after registers of as sittle as 4. In a child and a 5. In in an adult, although the adult letted has been salicylated as the salicylate of the salicylate is salicylated as a situation of the salicylate and the salicylate and

Mechanism of action

Dictofenac
The mechanism of action of dictofenac is similar to that of other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Dictofenac inhibits the enzyme, cyclocoygenase (COX), an early component of the arachidonic acid cascade, resulting in the reduced the enzyme cyclocoygenase (COX), an early component of the arachidonic acid cascade, resulting in the reduced trease compounds results in the required in the reduced synthesis of Dictofenac, the acid exception of the reduced synthesis of Dictofenac, the acid exception of the reduced synthesis of Dictofenac (the price component of dictofenac delity/amine, linseed oil, methyl salicylate and racementhol get has anti-inflammatory, anti-nocioption, and antipyretic effects.

Methyl salicylate
Methyl salicylate is an initiant to the skin and is used topically in rubefacient preparations for the relief of pain in
municuloskeletal, joint, and soft tissue disorders.

Racementhol
Racementhol is a racemic mixture of menthol. When menthol applied to the skin it dilates the blood vessels causing a sensation of coldness followed by an analysis ceffect. In addition it also helps to relieve tething and is used in pruritus and urticaria. It has also been applied to the forehead, presenably as a counter-frient. This analgesic preparation is designed for external application. Due to an aqueous-alcoholic base the gel exerts a soothing and cooling effect.

Pharmacokinetics

Dictofenac gel
The pharmacokinetics of dictofenac gel were assessed in healthy volunteers following repeated applications during 7
days of dictofenac gel to 1 knee (4 x 4 g per day) or to 2 knees and 2 hands (4 x 12 g per day) versus the recommended or all dose of dictofenac for the treatment of osteoarthrifs (3 x 50 mg per day). A summary of the pharmacokinetic parameters is Table 2: Reported Pharmacokinetic Parameters and Comparison of Diclofenac Gel to Ora

Diclofenac Tablets after Repeated Administration				
Treatment	C <sub>max</sub> (ng/mL) Mean ± SD % of Oral (CI)	t <sub>max</sub> (hr) Median (range)	AUC <sub>0-24</sub> (ng+h/mL) Mean ± SD % of Oral (CI)	
Diclofenac Gel	15± 7.3	14 (0-24)	233 ± 128	
4 x 4 g per day	0.6% (0.5-0.7)		5.8%	
(=160 mg diclofenac per day)			(5-6.7)	
Diclofenac Gel	53.8 ± 32	10 (0-24)	807 ± 478	
4 x 12 g per day	2.2%		19.7%	
(=480 mg diclofenac per day)	(1.9-2.6)		(17-22.8)	
Diclofenac tablets, orally	2270 ± 778	6.5 (1-14)	3890 ± 1710	
3 x 50 mg per day	100%		100%	
(=150 mg diclofenac per day)				
C <sub>mex</sub> = maximum plasma concentration standard deviation: CI = confidence into		= area under the con	centration-time curve; SD =	

Reported systemic exposure (area under the concentration-time curve) and maximum plasma concentrations of diciotenac are significantly lower with diciotenac get than with comparable or altreatment of diciotenac.

The pharmacolization of disofrance points a been reportedly tested under conditions of noderate has (application of a heal pattle has the number point to age application) and of indepented across (legical papellated). Belowed by a 28-minute treadmill learnase). No cincially relevant differences of systemic absorption and of biointaility were found between applications of diciolenace get (av. 4 pp. ed. syor of 1 kmp) with and under the conditions tested. However, the pharmacokinetics of diciolenac get was not tested under the condition steaded. However, the pharmacokinetics of diciolenac get was not tested under the condition of heat application following get application. Therefore, concurrent use of diciolenacy get and neats not recommended.

Methyl salicylate
Like other salicylate, methyl salicylate may be absorbed through intact skin. Percutaneous absorption is enhanced by exercise, heat occlusion, or disruption of the integrity of the skin. The amount absorbed will also be increased by ancilication to large areas of skin.

Results from a study in healthy subjects showed that a considerable amount of salicytic acid may be absorbed through the skin after topical application of product containing methyl salicytate. Both the rate and extent of absorption increased after repeated application; the bicaveilability of the ontment preparation used in the study increased from 15% after the second dose to 22% after the litrict to eighth dose.

In a reported dermal carcinogenicity study conducted in albino mice, daily topical applications of a diclofenac get product for two years at concentrations up to 0.035% diclofenac (a 29-fold lower diclofenac concentration than present in diclofenace all did not increase neoplasm incldence.

In a reported photococarcinogenicity study conducted in hairless mice, topical application of a dictofenac gel product at doses up to 0.035% diciofenac (a 29-fold lower diciofenac concentration than present in diciofenac gel) resulted in an earlier median ime of onset of thumors. Dicidenac vasand mulagenio o clastigenici n a battery of reported genotoxicity tests that included the bacterial reverse mulation assay, in vitro mouse lymphoma point mulation assay, chromosomal aberration studies in Chinese harmster in a reported animal study, dicidenace did not affect male or female fertility in rats at doses up to 4 mg/kg/day which included blookly, corresponding to a human equivalent dose approximately 2-fold greater than the maximum human topical dose of dicidenace gel (based on bioavailability and body surface area companison).

SUPPLY Tube of 5 g, 30 g and 50 g.

FERENCES
US Prescribing information of Voltaren Gel, Novartis Consumer Health Inc., July 2009.
US Summary O' Product Characteristics of Voltaret 1.16% Emulgel, gel, Novartis Consumer Health UK Ltd. revised
Matrindale: The Complete Drug Reference, 38" Edition, 2009. The Pharmacoutical Press.
The Practitione, Fuer 1994 M/ol. 238, pp. 444-448,
James M et al (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr. 71
(suppl):3435–38.

Voltaren Gel & Voltarol 1.16% Emulgel, gel are trademarks of Novartis Consumer Health and are not trademarks of Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. The maker of these brands is not affiliated with and does not endorse Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. or Its products.

À être utilisé uniquement par un médecin agréé INFORMATIONS POSOLOGIQUES

## **VOLINI GEL**

(Diclofénac diéthylamine, huile de lin, menthol racémique et gel de salicylate de méthyle) MISE EN GARDE: RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET GASTROINTESTINALS

Risque cardiovasculaire
Les anti-inflammatoires non-stéroidiens (AINS) peuvent entrainer une augmentation des risques
d'évenement thrombotique cardiovasculaire sévères, d'infection du myocarde et d'accident vasculaire
dévénement thrombotique cardiovasculaire sévères, d'infection du myocarde et d'accident vasculaire
cérébral, pouvant être mortels. Ces risques peuvent augmenter avec la durée de l'utilisation. Les patients
présentant ou susceptibles de présenter une maladie cardiovasculaire sont fortement exposés à ces risques
(Voir MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI).

VOLINI GEL est contre indiqué dans le traitement de douleurs péri-opératoires dans le cadre de l'opératior d'une greffe de pontage de l'artère coronaire (GPAC) (voir CONTRE INDICATIONS).

Risque gastro intestinal Les ABB entribment una augmentation du risque d'effets indésirables gastro intestinal sévère y compris saignement, utérire et perforation de l'estomac ou des intestins, pouvant être mortels. Ces événements perivent apparaîtra à n'importe quel moment lors de l'utilisation et sans symptomes précuresure. Les patients àgés sont exposes à de forts risques d'événements gastro-intestinale sévères (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS DEMILLOI).

......1.16% p/p ique BP 1.00% p/p) 

.....1.00 % p/p Composants: Carbomère 934, huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40, propylène glycol, Hydroxytoluène butylé, acide citrique monohydraté, alcool isopropylique, édetate disodique, diéthylamine et eau purifiée.

DESCRIPTION\*\*\*
VOLIN GEL est une préparation aux multi-composants contenant du dictoférac diéthylamine 1.16% plp, de l'huile de lin-3% p.p, du salicylate de méthyle 10% plp et du membri racémique 5% plp dédirée à l'application locale.

Suivante:

DICLOFENAC DIETHYLAINNE FORMULE STRUCTURALE

L'huille de lin contilent principalement de l'acide alpha-linolénique et des acides gras hobossaires. L'acide alpha-linolénique; (AAL) est un acide gras polynistante oringes, 25 on non minimize est acide (92, 122, 152)

Cétatécatériorique. La formule moléculaire de l'huille de lin est C.,H<sub>a</sub>,O, et le poids moléculaire est 278.4. L'huille de lin a la formule structurale suivante:

ACIDE ALPHA-LNOLENQUE FORMULE STRUCTURALE

Le salicylate de méthyée est un détrie de l'acide salicylique. Son nom chimique est méthyée 2-hydroxybenzoate. La formule moléculaire du salicylique de méthyée est C,H,O, et le poids moléculaire est de 152.1. Le salicylate de méthyée a la formule structurale sulvante:

он соосн3 SALICYLATE DE METHYLE FORMULE STRUCTURALE Le menthol racémique est un mélangé racémique de menthol. Le nom chimique du menthol est 2-isopropyl-5-methyloyciohexanol. Sa formule moléculaire est C<sub>n</sub>H<sub>n</sub>O et son poids moléculaire est 156.3. Le menthol à la formule structurale sulvante:

H,C - OH CH, CH, CH, MENTHOL FORMULE STRUCTURALE

INDICATIONS<sup>2</sup>
VOLINI GEL est indiqué dans le traitement du soulagement symptomatique local de la douleur et de l'inflammation dans

VOLIN GEL est incluje dans le trainement du sousgement symptomissippe nucle de course de l'extrement de l'extreme de chief l'extrement d'extreme de chief l'extrement d'extrement d'extrement

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Utilisation chez les personnes âgées: La dose habituelle utilisée chez les adultes s'applique chez les personnes âgées. Enfants: Les données sur l'efficacité et la sécurité disponibles sont insuffisantes chez les enfants et les adoissonts de moins de 14 ans (voir CONTRE INDICATIONS). Chez les enfants de 14 ans et plus, en cas de nécessité du médicament pour un trattement de plus de 7 jours dans le soulégement de la doubleur ou en cas d'aggravation des symptimes, il est recommand que le pétent les parents de l'adoissont consulbient un médion.

VOLINI GEL convient à la transmission d'ultrasons et peuvent être utilisés comme dans le traitement par association avec les ultrasons. En cas d'utilisation généreuse du gel sur de grandes surfaces du corps, l'absorption systémique sera plus importante le thi rejude d'éfets secondaires augmentés, en particulier en cas de recours fréquent à ce ritatement.

UTILISATIONS CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES<sup>1,2</sup> Orossessa (Orossessa (

une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire); Dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une infection rénale avec oligoamnios;

mêre et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à: allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire qui pourrait éventuellement se produire à des docs et les faiblés. Inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement du terme de la grossesse. conséquence, le déforênce ets correir en diqué au cours du troisième trimestre de grossesses.

Allaitement
 Aucus donnée ne germet d'alfirmer l'excrétion du dictofernat dans le lait maternel: oppendant, les édudes char les donnée ne germet d'alfirmer l'excrétion du dictofernat dans le la layée administration naux. En nièce de l'oxordisor de contreture un dictoranters dans le la limiterne et du potentiel de réactions indistination séverée se reventales char le contreture un dictoranters dans le la limiterne et du potentiel de réactions indistination séverée se reventales char les nourissons dues au dictofernat, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou l'interruption du médicament, en promant en complé françaire du discontre de l'authorité de l

Accordenment
 Dans des elaboses un des rate avec utilisation des AINS, y compris le dicidénac, comme avec d'autres médicaments
comus pour inhiber la symthèse de prostaglamdines, il existe une augmentation de la frequence de dystocie ainsi qu'un
retard de la partiturio correspondant à une dose humanie deviusiente environ similairé à la toce dicinque maximale
recommandée (basé sur la biodisponibilité par rapport à la surface corporelle). Les effets du dicidénac diéthylamine, de
finale de lin, du saliquétée de métrigée et du mentior accentique en gle sur faccourbement sont incombenent.

 Personnes âgées
Parmi le nombre total de patients traités par du diciofénac gel lors d'études cliniques, 498 étaient âgés de 65 ans et plus.
 Dans l'ensemble, acune différence sur l'efficacité et la sécurité n'à été observée entre ces patients âgés et les patients plus jounes, en revanche une plus forte sensibilité aux effets des AINS chez certains individus plus âgés ne peut être exclus. exclue. Le diciofinac, comme avec d'autres AINS est connu pour être considérablement excrété par le rein, et le risque de réactions toxiques au dicofinac gel peut être plus important chez les patients présentant une insuffisance rénaile. Etant donné que les prenones agées sont plus susceptibles de présenter une récultion de la fonction révale, lest simportant de faire attention lors de l'utilisation de diciofinac diéthylamine gel chez ce type de patient, et il est nécessaire de contrôter la fonction rénaile.

controler la fonction renaus.

CONTRE-LANDICATIONS \*\*

LANDICATIONS \*\*

Landication Les patients présentant une hypersensibilité con de méthyle ou à n'importe quel des composants.
 Les femmes dans leur troisième trimestre de grent en la comment de la commen MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS<sup>1,2,3</sup>

MISE EN CARDE ET PRÉCAUTIONS<sup>1.1.4.4</sup>
La possibilità d'évienments indéstriales systèmique dus à l'application du gel ne peut pas être exclue en cas d'utilisation del a préparation sur une grande surface de la pesau et pendant une durée prioriopée.
Il est important de l'ains attention lors de Utilisation concomitant d'AINS oraux étant donné que la fréquence des effets importus, en particulier les effets secondaires systèmiques peuvent augmenter.
VOLINI gel not dispa être ca-administrate avec d'autres métadements conferant du dicolfenac.
VOLINI gel did étre applique uniquement sur une peau intacte, mon infectée et non sur les blessures de la peau ou surfus.
Les peuvents Les gle ne doit pas enfere no contact avec les yeutre les mujqueuses, et ne doit pas être avaie.

VOLINI gel peut être utilisé avec un pansement non occlusif mais ne doit pas être utilisé avec un bandage occlusif hermétique.

Le menthol peu entraîner l'augmentation des réactions d'hypersensibilité y compris une dermatite de contact. Il a été observé qu'une ingestion de quantités importantes de menthol provoque de symptômes similaires à cux observé après l'ingestion de campire y compris une douleur abdominals évéren, autuse, vomissement, vertige, ataixe, étourdissement, et coma.

VOLINI GEL controit du propylène glycol, pouvant entraîner une légère irritation localisée sur la peau chez certains

betents.

Evinements cardiovasculaires thrombotiques

Les essais circiques étables sur l'utilisation de pusieurs AINS COX-2 sélectifs et non-sélectifs pendant trois ans ort
observé une augmentation du risque dévémements thrombotiques cardiovasculaires sévères, d'infection du myocarde, et d'accident vasculaire cérétrait, pouvant être montels. Tous les AINS, COX-2 sélectifs et non-sélectifs, peuvent avoir un risque similiare, toe patients présentant ou susceptibles de présenter une maladic cardiovasculaire (CY) connue peuvent être exposés à de forts risques. Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement ridestraité (CY) cerus peuvent être exposés à de forts risques. Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement ridestraité (CY) cerus peuvent étre exposés à de forts risques. Afin de minimiser le risque potentiel d'un événement ridestraité (CY) cerus peuvent de la consés de l'accident de la company de l'accident de la consés de l'accident de la consés de l'accident de la consés de l'accident de l'accident d'un sous l'accident d'un so

Imporative et d'accioent vasculaire cerebrai a est observee.

Effets gastro instituaux (di): Risque d'uclere Gl. asignament, et perforation

Les AINS, y compnis diciolénac, peuvent provoquer des effets secondaires gastro intestinaux sévères y compris une
inflammation, un asignament, fuicide et lestomac, du petit intestina, out ou sans la présence de symptomes
inflammation un signament. Fuicide et lestomac, du petit intestinat, avant ou sans la présence de symptomes
indistribuis sévères peuvent apparaître à n'importe que incriment, avant ou sans la présence de symptomes
supérior air ou cure de l'apparaître à n'importe que incriment, avant ou sans la présence de symptomes
supérior air ou cure de l'apparaître à n'importe que incriment, avant ou sans la présence de symptomes
supérior air ou cure d'un fraitment peut n'importe que incriment l'apparaître de l'apparaître de

I lest important de faire très attention lors de l'administration des AINS chez les patients présentant un antécèdient de maladie ulcreuse ou de saignement gastro intestinal. Les patients présentant un antécèdent de maladie ulcreuse peptique et/ou de saignement gastro intestinal. Lilisant des AINS sont esposé à un risque 100 fois supérieur de développement de saignement Gi comparé au patients n'étant exposé à auour de ces risques. D'autres facteurs augmentant le raisque de saignement Gi chez les patients ratelant exposé à auour de ces risques. D'autres facteurs augmentant le raisque de saignement of Chez les patients ratelant par de AINS, de cigarette, se consommation montels se producient chez les personnes âgles ou chez les patients affaiblis, en conséquence il est important de faire attention lors du traitement de ce type de population.

Effets hépatiques
Les élévations d'une ou plusieurs analyses de la fonction hépatique peuvent se produire lors du traitement par dictofénac. Ces anomalies en laboratoire peuvent s'aggraver, stagner, ou être passagère lors du traitement prolongé. Les élévations à la limite [ moins de 3 fois la LSVN (LSVN = limite supérieur de la valeur)] ou les élévations plus importantes de transaminasses ses onts produites chez environ 15% des patients traités à la dicofériac. Parmi les marqueurs de la fonction hépatique, ALAT (SDPT) est recommandé dans le contrôle de fritellection hépatique.

Tors d'essais cliniques réalisés, des élévations significatives (plus de 3 fois la LSVN) d'ASAT (SOT) (L'ALAT na pas de évaluée dans foutes les éducies), se sont produites environ 2% chez environ 3700 patients à certains moments tors du ratierment du diciofenac. Lors d'un large essai contrôlé en ouvert chez 3700 patients haites perdant 24 mois, les patients fleants d'abort contrôlés apartir de la 8" seriaine et 1200 patients featies perdant 240 mois, les patients fleants étaites controllés en ouvert chez 3700 patients par convexes à set des élévations marquiées (plus de 8 fois la LSVN) d'ex environ 1% des 3700 patients. Dans cette étatie en ouvert, une fréquence plus important des élévâtions à la limit (moins de 3 fois la LSVN) der cervison de LSVN) de rarquiées (plus de 4 fois la LSVN) de la cervison 1% des des élévations des des des la cervison des sélevations des des des la cervison des la cervison des des des la cervison des des des la cervison des la cervison des des la cervison des des la cervison des des la cervison des des des la cervison de la cervison des la ce

Los d'études pour de la dissammase manques le constitue de la constitue de la

En cas de résultats anormaux persistant ou aggravés des analyses hépafiques, de développement de signes et/ou symptomes associés à une matadie hépafique, ou en cas de manifestations systémiques (Pex, éosinophile, éruption culante, douleur abdominale, diarrihée, urine noire, etc.), l'administration de diciolénac doit être interrompu immédiatement. Pour minimiser la possibilité que l'infection hépatique s'aggrave entre les contrôles de la transaminase, les médecins doivent informer les patients des signes et symptômes précurseurs d'hépatotoxicile (P.ex., nausée, fatgue, létharque, diarnhes, prunt, jaunisse, douleur au quadrain supérieur d'ort, et symptômes de type "grippe"), et des actions appropriées que les patients obtent adopter ent act appention de ossignes et symptômes. Pour minimiser le resque posterieil d'évérennent indéstrable associé au bise chez les patients traités part dicôfenac, la pelle dois effective du oit ére utilités perdant la plus courte du ret l'attenuent. Il est important de faire attention fors de l'abbraintation de du chievale, ser connomianno avec des médicaments connus pour dire potentiellement toxques (P.ac. anthépisphiques).

Hypertension
Les AINS, y compris le dicoférac peuvent entraîner le début d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension dejà comuse, pouvant contribuer à l'augmentation de la fléquence des événements CV. Les patients utilisant des hiazdées ou des durétiques de l'arise peuvent avoir aitler la réponse à ces stratements lors de la prise d'AINS il anut la realitation lor de l'attilisation des AINS, y compris le dicoféraise, chez les pétailes présentant de AINS de l'autres autres présentant de production à a tension affection présentant des des durés de la prise du médicament.

Affection cardiaque congestive et addeme
Des cas de rétention d'éau et d'ecdéme ont été observé chez certains patients utilisant des AINS y compris du dictiénac.
Il est important de faire attention lors de l'administration du VOLINI gel chez les patients présentant de la rétention d'eau oune défaillance cardiaque.

ou une défaillaince carciaque.

Effetz rénaux Ladiministration à long terme d'AINS a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres infections rénales. Une toxicité rémale a été againemn closservée chez les patients dont les prostaglandines rénales ont un rôle compensatoire dans le mainten de la perfusion rénales. Chez ce type de patient, l'administration d'un anti inflammatibre non stéroidine peut, dans un deuxième terroit, entraîte rénales de la constitute de prostaglandine en fonction de la dose, dans le flux de la constitute de prostaglandine en fonction de la dose, dans le flux de la constitute de la constitute entraîte de cette réaction sont ceux présentant une insuffissance de la fonction rénale, insuffissance cardiaique, effection de la fonction hépatique, ceux utilisant des duitelleurs et des inhibitieurs de l'enzyme de conversion, et chez les personnes âgées. L'interruption du traitement par AINS est généralement suivie par rétablissement de la condition du patient tiets qu'elle des ut varist infaisace duit variations.

Les patients de cette de la variatification du traitement par de la condition du patient les qu'elles des ut variatification du traitement par de la condition du patient les qu'elles des ut variatification du traitement par de la condition de la condition deux les que des dictions de la condition deux les que des dictions de la condition deux les patients présentant une mailaide avantée. En conséquence le traitement par VOLIN gel rest pas recommandé chez les patients présentant une mailaide rénale à un stade avancée. En cas d'initiation du traitement par dictiofinac, un contrôle étroit de la fonction rénale chez le patient est recommandé.

Reactions cutaines
Les AINS, y compris le diclofénac, peut entraîner des effets indésirables sévères de la peau tels qu'une dermatite exfeliative. le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ainsi qu'une nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant être

mortelle. Événements sévères peuvent se produire sans signes précurseurs. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des manifestations culaniese sévères et l'utilisation du médicament doit être interrorpu dès les promisirs aignes d'utilisation de réplich culande ou de rimportique qu'utilis espans dyspensabilités. Le dicidéfiant re doit pas éta parfiquet sour les places ouverts de la peu, les infactions, les inflamons, ou dans le cas de contraine de la partie de la contraine de la contrain

Grossesse
Lors des gestations avancées, comme avec d'autres AINS, VOLINI gel doit être évité car il pourrait entraîner une férmeture orématurée du canal artériel.

Traitement par corticostéroides

VOLINI gel ne peut en aucun cas substituer les corticostéroides ou traiter une insuffisance en corticostéroides. Une interruption soudame des conflicostéroides peut entraîner une aggravation de maladie réactive aux corticostéroides. Les patients sous traitement prolongé par corticostéroide doivent d'iminuer progressivement le traitement en cas d'arrêt de l'administration des conflicostéroides.

Inflammation
L'activité du diclofénac à réduire l'inflammation, et éventuellement la fièvre, peut diminuer l'utilité de ces signes de diagnostic servant à détecter les complications infectieuses de conditions douloureuses, non infectieuse présumess. Effets hématologiques

Une anémie peut leir parfois observée chez les patients recevant des AINS. Cette condition peut être due à la rétention d'eau, perte de sang occulte ou considérable Gl. ou un effet non décrit complétement après une erythropolèse. Les patients suivant un traitement à longeteme par AINS; vompris du dicolfièrea, colvent faire contrôle leur taux d'hémoglobine ou d'hématocrite en cas d'appartion de n'importe quel signe ou symptôme d'anémie ou de perte sanguire.

Les AINS inhibent l'aggrégation plaquettaire et prolongeraient le temps de saignement chez certains patients. À la différence de l'asprine, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement monifer, de plus courte durée et réversible. Les patients villisant VOLI lege pouvant être directés de manifer indésinable par des affactions au viveau de la fonction plaquettaire, comme caux présentant des troubles de la coagulation ou les patients recevant des anticoagulants, dovent être derottement surveillés.

Asthme déjà existant
Les palients souffrant de l'asthme peuvent présenter un asthme sensible à l'asprime. L'utilisation d'asprime chez les
patients présentant de l'asthme sensible à l'asprime a été associée à des bronchospasmes sévères pouvant être morteis.
Etant donne qu'une réactivité croisée, y compris les bronchospasmes, entre l'asprime et d'autres ant inflammation en on
stérnidiens a été observée chez cut per de patients sensibles à l'asprime de d'autres ant inflammation en on
stérnidiens a été observée chez cut per de patients sensibles à l'asprime de diolettera ce det pas été administré chez
les patients présentant cette forme de sensibilité à l'asprime et doit être ufilisé avec précaution chez les tous les patients
présentant de l'asthme déjà existant.

Exposition au soleil Les patients doivent minimiser ou éviter l'exposition à la lumière du soleil naturelle ou artificieile sur les surfaces traitée car des éubles sur les animaux utilisant un traitement topique au dicolérace antirainé une manifiestation prématurée de unmeur de les paus povoquée par les repros utilisant des les effets potentiels de VOLINI get sur la réponse de la pear bée au la réfection à minimiser des utilisant étant des sont troomas.

Analyses an laboratoirs
En reson d'autécres du bare depastif évirères et de saignements pouvant apparaître sans symptômes précurseurs, les
En reson d'autécres du bare depastif évirères et de saignements El Chez les patients sous traitement à long terme
para INSI, la numétrion leuxocytaire compléte et un profib to-inmicus de comprise les taux de fransaimaisses doivent être
contrôlés périodiquement. Si des résultats anormaux des analyses hépatiques persistent ou s'aggravent, VOLINI gel
dotter interromp.

Informations pour les patients

Les douches et les bains doivent être évités pendant au moins 1 heure après l'application. Les patients doivent laver leurs mains applies utilisation, à moins que les mains soient là cible de traitement. En cas d'application de YOUNI gel sur la lles main(s) dans le cadre du traitement, les patients ne doivent pas se laver les mains pendant au moins 1 heure après fagiplication.

hours après l'application.

VOLINI gelle not los parties projectes provincies provincies.

Le contact de VOLINI gellevic les yeux et les muqueuses doit être évité.

Le contact de VOLINI gellevic les yeux et les muqueuses doit être évité.

Le contact de VOLINI gellevic les yeux et les muqueuses doit être évité.

Le gel de dictiofenac détrylemine huile de lin, salicyate de méthyle et membri racémique ne doit pas être utilisé en concomitance avec de la crême solate, des produts conseiliques, des lottons, des crémes hyteratinetes, des reputats pour insectes, ou d'autres médicaments à application topique sur les mêmes altes de la peut traités car cause du des residents de traités de la creation de la creation de la peut ne de la creation de la peut partie de l'application de la creation de la peut traités car cause d'uters en étre delibée.

aucune études n'a été réalisée. L'utilisation concomitaire du VOLINI gel avec un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) n'a pas été évaluée, et peut augmenter les effets indésirables des AINS. Le porde vétements out egarisé otit être évités pendant au moins 10 minutes après application de VOLINI gel

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES <sup>1</sup>
Etant donné que l'absorption systimique du diciofénac suite à une application topique est très faible, ces types d'interactions sont peu probables. Il réusite aucune interaction connue avec le gel de dictofénac mais les interactions connues avec le dictofénac continues d'uniques d'efessous. Aspirine
Location de dicoférace est administré avec de l'aspirine, la fisicion du dicoférace aux probines est réduite, bien que la
Location de dicoférace être en soil pas altérés. L'importance dinique de cette interaction n'est pas comu: capendant,
comme avec d'autre AINS. Tadministration concomitate du dicoférace et de l'aspirine n'est généralement pas
recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.

Inhibiteurs de l'ECAI.
Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
Cette inféraction doit être prise en considération chez les patients utilisant des AINS en concomitance avec des inhibiteurs des l'ECA.

Diurátiques

Les étables diriques réalisées, ainsi que les observations post-AMM, ont montré que les AINS peuvent réduire l'effect natriurélique du furosémide et des hisuxées chez cortains patients. La réponse a été associée à l'imbition de la synthèse rénaile de la prostajealime. Lor sut utrainement en concontinance avec les AINS, les signes d'infection rénale doivent être controllés étroitement chez le patient pour également assurer l'efficacité diurétique. Lithium
Les AINS ont produit une élévation des taux plasmatique du lithium ainsi qu'une réduction de la clairance rénale du
lithium. La concentration moyenne minimale du lithium a augmenté de 15% et la clairance rénale a été diminuée
d'arrière 25%. Ces effets ont été associés à l'inhibition de la synthèse renale de la prostaglandine par les AINS. Ainsi,
Lorsque les AINS, cyntreja étodicheur de la tithum sont administrés en concomitance, les signées de toxicité au lithium
doivent titre observés étroitement chez les patients.

Anti inflammation non atéroidem soraux.

Alcumentation sprédique au miteración du pel de dicidérace et des ANIS craux n'a été réalisée. De plus, les essais cliniques du gel de dicidérace non excelu futilisation connomitant des ANIS craux. Il existe une exposition systémique au dicidérace aprés mitilisation normale du gel de dicidérace, aprés mitilisation normale de pel de dicidérace, aprés mitilisation normale des de dicidérace, aprés mitilisation normale des de dicidérace, aprés mitilisation normale des des dicidéraces. En conséquence, l'administration coronitante de VOLINI gel avec des ANIS craux ou de l'asprine peut entrainer une augmentation des effets antiévalisables des ANIS des dicidéraces.

Traitements topiques
L'utilisation concomitante de VOLINI gel avec d'autres médicaments à applications topique, y compris les crèmes
solaines, les loisons, les crèmes hydratantes, et les produits cosmétiques, sur le même site cutané n'à pas été étudiée et
doit être évitée en raison d'un potentiel d'altération de la tolérance locale et de l'absorption.

Tableau 1: Effets indésirables Affections du système immunitaire Éruption cutanée pustuleuse Très rare cas: Affections de la peau et du tissu sous-cutané dermatite (y compris dermati contact), prurit.

Dermatite bulleuse.

Réaction de photosensibilité Une intoxication au salicylate peut apparaître après l'ingestion ou l'application topique du salicylate de méthyle. Les autres effets indéstrables observés de l'application sur le site incluent paresthésie, sécheresse, imitation des

SURDOSAGE\*\*

La fable absorption systémique de VOLINI gel rend les risques de surdosage très peu probable.

Aucun cas de surdosagen rà été observé avec le gel de diclofènac.

Aucun devinement d'ingestion accidentelle ni à été observé avec le gel de diclofènac. Des effets similaires à œux vobsenvés après un surdosage de comprimés de diclofènac peuvent être observés si des quantités considérables de gel de diclofènac peuvent être observés si des quantités considérables de gel de diclofènac peuvent être observés si des quantités considérables de gel de diclofènac sont profères quantités considérables de gel de diclofènac peuvent être observés si des quantités considérables de gel de diclofènac sont profères quantités de la considérable de la consi Dans i ces d'inn injestion crier imperiori de l'articles secondures systemic imperiori protonte, il est recommandé que l'estomas soit vide par des vomissements ou un leurge, Les diurées foncés peuvent théoriquement être biénéfique en didofense (99%) le à la proteine) n'a pas encore été prouvé. En plus des mesures d'appoint put de l'article d

Mode d'action clodénac node d'action du diclofénac est similaire à celui d'autres anti inflammatoires non stéroidiens. Le diclofénac inhibe node d'action du diclofénac est similaire à celui d'autres anti inflammatoires non stéroidiens. Le diclofénac inhibe nomble d'action de production de la company de la casacta de la

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES 1,2,5,4,5

VOLINI gel possède des effets anti inflammatoire, anti-nociception, et antipyrétique

Salicylate de méthyle
Le salicylate de méthyle est un irritant pour la peau utilisé pour les applications topiques dans les préparations anti-irritation pour le soulaignement de la douleur due aux infections musculo-squeletiques, articulaire, et des tissus mous.

Cette préparation analgésique est conçue pour les applications externes. En raison de sa base aqueuse-alcoolisée, le gel exerce un effet apaisant et rafraichissant.

Menthol racémique
Le menthol racémique est un mélange racémique de menthol. Lorsque le menthol est appliqué sur la peau, il dilate les vaisseaux sanguines entraînant une sensation de froid suivie par un effet analgésique. De plus, il adde également à soulager les démangeaisons et est utilisé dans le cas de prurit et d'urticaire. Il a également été appliqué sur le front, probablement comme anti-initant.

En raison de sa base aqueuse-alcoolisée, le

4 x 12 g par jour (=480 mg de diclofénacpar jour) Comprimés de diclofénac, oralement 2.2% (1.9-2.6) 2270 ± 778 100%

Observation | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 10 L'exposition systémique observée (aire supplier la courbe concentration-temps) et les concentrations plasmatiques maximales du dictofénac sont considérablement faible avec le gel de dictofénac comparé au traitement oral par disposition systémique observée avec l'utilisation commandé de dictofénac. diciofénac.

L'exposition systémique observée avec l'utilisation recommandée de gel diciofénac (4 x 4 g par jour appliqué sur un genou) et en moyenne 17 fois plus faible qu'au cours d'un traitement orai (Explication: un traitement par gel diciofénac d'un genou. 4 fois par jour corter 5 foi m.3. 5 fois par jour de comprisée s'oux de diciofénac). La quantitée de diciofénac systématiquement absorbée avec le gel diciofénac est en moyenne de 6%, l'exposition systémique par une forme orale de diciofénac. le dicionenac. Les concentrations moyennes les plus élevées avec l'utilisation recommandée de gel diciofénac (4 x 4 g par jour appliqué sur un genou) sont 158 fois plus faibles qu'avec un traitement oral.

6.5 (1-14)

Salicylate de méthyle

Comme d'autres salicylates les salicylates de méthyle paut être absorbé à travers une pressi intacte. L'absorption

Comme d'autres salicylates les salicylates de méthyle pout être absorbé à travers une pressi intacte. L'absorption

La quartité absorbée serie deplement augmentée par l'application sur de vestes sur finces de la pour

Les résultats d'une étude c'hez des pasients senies ont montré qu'une quantité considérable d'audre salicylique peut être

absorbée à travers la peut après une expicitation répétée : la biodisponibilité de la préparation en pormade

citéléctre de l'absorption ont augmentée après une application répétée : la biodisponibilité de la préparation en pommade

citéléctre de l'absorption présent qu'une qu'une qu'une de la préparation en pommade

citéléctre de l'absorption ont augmentée après une application répétée : la biodisponibilité de la préparation en pommade

citéléctre de l'absorption de l'augmenté de privair de l'augment de l'a

res accorponen, el mentrol est excrete cars les unines et la oile sois orme de glucuronide i, adsorpoind systemique du imphre, du mentin, et du salicytate de méthyle à partie des patichs dermiques contenant les trois composants a été utile. La biodisponibilité absolue de ces composants n'a pas pu être déterminée à partir de l'étude, mais aucune cumulation systémique importante n'est apparue même après une exposition considérablement forte pendant des ricodes prolongèes. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES'

Carcinogénicité Mutagénicité Trouble de la fertilité
Les études résidées sur la carcinogénicité chez les souris et les rats recevant du diciofénac comme composant alimentaire perdient 2 ans à des doses allant juscif 2 mg/lag/pour riort observé aucune augmentation importante de la réquence des unioness. consepondant à une dose affinitier chez l'humani d'environ 0.5 et 1 fois (souts et biodisponibilité et la surface corporate).

Au cours d'une étude sur la photocarcinogénicité réalisée chez des souris non poliues, une application topique du gel de diciolénea à des doses allain jusqu'à 0.05% (une concentration de diciolénez de lois plus faible que celle présente dans le gel de diciolénez on provoque un délai médian prématuré des manifestations de tumeurs.

Le diclofénac n'était pas mutagène ou clastopénique lors d'une série de tests sur la génotoxicité incluant un essai sur le potentiel mutagène inverse des bedéries, un essai sur la mutation ponctuelle sur les cellules de lymphome de souris in vivro, des diudes d'abbratian chromosomique sur les collules orarienne du hamster chinois in vitro, et un test d'aberration chromosomique sur les cellules de moelle osseuse de rats in vivo. Lors d'une étude réalisée chez des animaux le diclofénac n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles rats à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg/jour entraînant une boxioité, correspondant à une dose similaire à la dose administrée chez Thumain supérieur d'environ Z lois la dose topique maximale chez Thumain du gel de diclofénac (basé sur le rapport entre la biodisponibilité et la surface corporelle du corps).

FERENCIS

US Informations posologiques de Voltaren Gel, Novaria Consumer Health Inc., Juillet 2009.

UK Résumé des caractéristiques du produit de Voltaren 1.16% Emuley, gel, Novaria Consumer Health UK Ltd.

Révisiond ut etate en juni 2013.

Martindaie: The Compilete Drug Régenon, 36°° Edition, 2009. The Pharmaceutical Priess.

The Fractioner, Lui 1994. Vol. 236, pp. 444-448.

James M et al (2000). Detary polyurisaturated falty acids and inflammatory mediator production. Am J ClinNutr.

7(spp.97):435-59. Informations recueillies en juillet 2014 Voltaren Gel &Voltarol 1.16% Emulgel, gel sont des marques commerciales de Novartis Consumer Health et non des marques commerciales de Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Le fabricant de cette marque n'est pas affilié à et n'endosse pas Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. ou ses produits.

RÉFÉRENCES

Ranbaxy Nigeria Ltd. a SUN PHARMA company 1st Floor, Abimbola House,

**COLOUR: BLACK**