



GELDENE 0,5 %,
Gel pour application locale, tube de 50gr
PIROXICAM

Date: 11/2017. Version 0.01

Marché de référence : France

Tunisie

« Mention Légale Longue »

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GELDENE 0,5 POUR CENT, gel pour application locale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Piroxicam

..... 0,5 g

Pour 100 g.

Excipient à effet notoire : propylène glycol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel pour application locale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

2 à 4 applications par jour.

Mode d'administration

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

USAGE EXTERNE.

Voie cutanée.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),
- antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que d'autres AINS, aspirine,
- hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant syndrome de Steven-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées lors d'un traitement systémique par piroxicam. Ces réactions n'ont pas été associées à l'application locale de piroxicam mais la possibilité d'apparition de ces réactions avec piroxicam pour application locale ne peut être exclue.

Les patients doivent être informés des symptômes et étroitement surveillés pour les réactions cutanées. Le risque d'apparition du syndrome de Steven-Johnson ou du syndrome de Lyell est plus important pendant les premières semaines de traitement.

Le traitement par piroxicam doit être interrompu dès l'apparition de symptômes du syndrome de Steven-Johnson ou du syndrome de Lyell (par ex. un rash cutané évolutif avec cloques ou lésions des muqueuses). Le traitement par piroxicam ne doit plus être repris chez un patient ayant développé un syndrome de Steven-Johnson ou un syndrome de Lyell suite à l'administration de piroxicam.

Les meilleurs résultats dans la prise en charge des syndromes de Steven-Johnson et de Lyell ont été obtenus grâce au diagnostic précoce et à l'interruption immédiate du traitement mis en cause. Le retrait anticipé est associé à un meilleur pronostic.

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus élevé que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut entraîner une crise d'asthme.

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux. En cas d'application accidentelle, rincer abondamment à l'eau.

L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Les AINS, dont le piroxicam, peuvent provoquer une néphrite interstitielle, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale. Des cas de néphrite interstitielle, de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale ont également été rapportés avec le piroxicam pour application locale bien que la relation de cause à effet entre ces atteintes et le traitement par piroxicam pour application locale n'ait pas été établie. On ne peut donc pas exclure la possibilité que ces événements soient en rapport avec l'utilisation de piroxicam pour application locale.

Précautions d'emploi

Eviter toute application sous pansement occlusif.

En cas d'utilisation fréquente par un professionnel de santé, le port de gants est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison du faible passage systémique lors d'un usage normal du gel, les interactions médicamenteuses signalées pour le piroxicam en per os sont peu probables.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Par extrapolation avec les autres voies d'administration

Grossesse

Aspect abortif :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse. Les données d'études épidémiologiques évoquent un risque accru d'avortement spontané après la prise d'inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines en début de grossesse. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post implantatoire accrue.

Aspect malformatif : 1^{er} trimestre :

Les données cliniques sont rassurantes, bien que limitées. Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Aspect fœtotoxique et néonatal : 2^{ème} et 3^{ème} trimestre :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse de prostaglandines.

L'administration pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :

- *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios, en particulier lors d'une exposition prolongée.
- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- Un risque d'atteinte cardiopulmonaire :
constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

Fertilité

Selon le mécanisme d'action, l'utilisation des AINS, dont le piroxicam, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens ce qui a été associé, à une infertilité réversible chez certaines femmes. L'arrêt du traitement par les AINS doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui sont suivies pour infertilité

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Réactions cutanées :

- allergiques de type rash, prurit, érythème, réactions cutanées bulleuses, réactions de photosensibilisation, dermatite de contact, eczéma.
- possibilité de pigmentation de la peau.

Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, rincer abondamment à l'eau.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique, code ATC : M02AA07

Le piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Sous forme de gel, il possède une activité anti-inflammatoire et antalgique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Appliqué localement sous forme de gel, le piroxicam est absorbé lentement à travers la peau. Il s'accumule peu dans l'organisme. Le passage systémique du gel par rapport à celui des formes orales de piroxicam est de l'ordre de 5%.

Distribution

La demi-vie plasmatique est d'environ 50 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante: de l'ordre de 99%.

Biotransformation-Elimination

Le piroxicam est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé.

Une proportion importante est éliminée dans les urines sous forme de hydroxy-5-métabolite.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études portant sur la toxicité subaiguë et chronique ont été menées chez le rat, la souris, le chien et le singe à des doses parentérales allant de 0,3 mg/kg/jour à 25 mg/kg/jour.

Les données non cliniques montrent des effets typiques d'un AINS non COX-sélectif, à savoir une nécrose papillaire rénale et des lésions gastro-intestinales. En ce qui concerne ce dernier point, le singe s'est avéré relativement résistant à cet effet, et le chien, inhabituellement sensible.

Dans les études de toxicité sur la reproduction, le piroxicam augmente l'incidence de la dystocie et retarde la mise bas des animaux lorsque l'administration du médicament s'est poursuivie durant la gestation. Il a également été montré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes avant et après la nidation. Ces observations ont été faites suite à une administration par voie parentérale, et, comme mentionné en rubrique 5.2, les taux plasmatiques de piroxicam à l'équilibre obtenus chez les patients utilisant le gel atteignent seulement environ 5% des taux obtenus avec une dose équivalente du produit administré par voie parentérale.

De plus, la toxicité aiguë et chronique, ainsi que l'irritation, ont été étudiées avec le produit utilisé en application locale.

Dans une étude sur la toxicité aiguë menée chez des rats albinos ayant reçu une application locale unique de 5 g/kg (soit 200-300 fois l'application clinique recommandée), aucun décès, signe de toxicité ou irritation cutanée n'a été observé et aucune modification macroscopique n'a été rapportée à l'autopsie.

Une étude d'un mois a été menée sur des rats albinos. Un groupe a reçu une application quotidienne de gel sur la peau du dos, à une dose de 1 g par rat, un autre groupe a été traité avec le véhicule et un troisième, non traité, constituait le groupe contrôle. Aucune irritation

cutanée n'a été rapportée sur les sites d'application et aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les paramètres hématologiques, chimiques, le poids des organes, les résultats d'autopsie ou l'histopathologie.

Le gel a aussi été évalué en termes d'irritation cutanée primaire, d'irritation oculaire et de photo-toxicité chez le lapin et en termes de photo-allergie et de potentiel de sensibilisation cutanée chez le cochon d'inde, dans le respect de protocoles standard établis.

Aucune réaction cutanée n'a été observée après application du gel à 0,5 % ni après application du véhicule sur la peau intacte de lapins. Sur la peau abrasée, le gel de piroxicam a produit un léger érythème et un œdème légèrement plus important qu'avec le véhicule.

Les effets anti-inflammatoires et analgésiques du gel de piroxicam à 0,5 % ont été étudiés chez le rat et le cochon l'aide de modèles standard de la douleur et de l'inflammation, comme l'œdème de la patte induit par carraghénanes chez le rat, l'érythème induit par les ultraviolets chez le cochon d'inde, l'œdème traumatique chez le rat, la douleur induite par levures chez le rat, l'érythème induit par l'huile de croton sur l'abdomen de cochon d'inde, la formation de granulome induite par tampon d'ouate chez le rat et l'arthrite induite par adjuvant chez le rat. Le gel de piroxicam à 0,5 % a été comparable au gel d'indométacine à 1 % dans tous ces modèles et au piroxicam administré par voie orale sur l'inhibition de l'inflammation dans le modèle d'œdème de la patte chez le rat.

Le piroxicam topique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui possède aussi de propriétés analgésiques. Les œdèmes, les érythèmes, la prolifération tissulaire, la fièvre et la douleur peuvent être inhibés chez les animaux de laboratoire par l'administration du gel de piroxicam.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque le piroxicam a été administré par voie orale lors des tests sur l'animal. Le piroxicam inhibe la synthèse et la libération de la prostaglandine par inhibition réversible de l'enzyme cyclo-oxygénase. Cet effet, comme avec les autres AINS, s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de dystocie et de retard de parturition chez les animaux gravides lorsque l'administration du médicament est poursuivie tard pendant la grossesse. Les AINS sont aussi connus pour provoquer une fermeture du canal artériel chez le nourrisson.

Une étude préliminaire indique que, après administration orale, le piroxicam est présent dans le lait maternel à une concentration correspondant à environ 1 % de la concentration plasmatique atteinte après administration orale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool éthylique à 99,9 pour cent V/V, diisopropanolamine, carbomère (carbopol 980), hydroxyéthylcellulose, eau purifiée, propylèneglycol, alcool benzylique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 ou 50 g en tube aluminium laqué intérieurement (résine époxy-phénol).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

6043052

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28 SEPTEMBRE 2017 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
Liste I.