ANSM - Mis à jour le : 29/07/2021

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.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient 200 mg/g de propylène glycol, 10 mg/g d'alcool benzylique et 240 mg/g d'éthanol anhydre.

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 :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de piroxicam ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS, l'aspirine,

- 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 d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), 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. Des cas d'érythème pigmenté fixe (FDE) ont été rapportés avec le piroxicam. Le piroxicam ne doit pas être réintroduit chez les patients présentant des antécédents de FDE liée au piroxicam. Une réactivité croisée potentielle pourrait survenir avec d'autres oxicams.

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.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient de l'éthanol, du propylène glycol et de l'alcool benzylique (voir rubrique 2).

L'éthanol peut provoquer une sensation de brûlure sur une peau endommagée. Chez les nouveau-nés (nouveau-nés prématurés et nés à terme), des concentrations élevées d'éthanol peuvent provoquer des réactions locales sévères et une toxicité systémique en raison d'une absorption significative par la peau immature (en particulier sous occlusion).

Le propylène glycol peut provoquer une irritation cutanée. GELDENE 0,5 POUR CENT, gel pour application locale ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés présentant des plaies ouvertes ou de grandes zones de peau lésée ou endommagée (telles que des brûlures).

L'alcool benzylique peut provoquer une légère irritation locale et peut également provoquer une hypersensibilité.

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

Grossesse

L’inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l’embryon ou du fœtus.

Risques associés à l’utilisation au cours du 1er trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l’animal, il a été montré que l’administration d’un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d’organogénèse de la gestation.

Risques associés à l’utilisation à partir de la 12ème semaine d’aménorrhée et jusqu’à la naissance :

- A partir de la 12ème semaine d’aménorrhée et jusqu’à la naissance, tous les AINS, par l’inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus 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).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6ème mois (au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à 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.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date 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, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

En cas d'allaitement, ce médicament ne doit en aucun cas être appliqué sur la poitrine.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des

tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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.
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS).
- érythème pigmenté fixe - fréquence indéterminée.

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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 orales 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 orale, 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 orale.

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 aigüe 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 d'inde à l'aide de modèles standards 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 des 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 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 (éthanol), diisopropanolamine, carbomère (carbopol 980), hydroxyéthylcellulose, eau purifiée, propylène glycol (E1520) et alcool benzylique (E1519).

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 MARCHE

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- 34009 331 669 5 3 : 25 g en tube aluminium laqué intérieurement (résine époxy-phénol).
- 34009 331 670 3 5 : 50 g en tube aluminium laqué intérieurement (résine époxy-phénol).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.