

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ART 50 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diacéréine 50 mg
Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose (240 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

Le traitement avec la diacéréine est déconseillé chez les patients atteints de coxarthrose à destruction rapide, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement de l'arthrose.

Voie orale.

RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).

La diacéréine est déconseillée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Comme certains patients peuvent présenter des selles molles ou des diarrhées, la dose initiale recommandée est de 50 mg une fois par jour au dîner pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement, puis la dose journalière recommandée est de 50 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être pris avec des aliments, une gélule au petit-déjeuner et l'autre gélule au dîner. Les gélules doivent être avalées telles quelles, sans les ouvrir, avec un verre d'eau.

Chez la personne âgée, et chez l'insuffisant rénal modéré, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.

Chez le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- colopathie organique inflammatoire (recto-colite ulcéreuse, maladie de Crohn...),
- syndrome occlusif ou sub-occlusif,
- syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée,
- hypersensibilité à la rhéine et aux substances d'activité proche,
- hypersensibilité à l'un des excipients,
- épisode actuel et/ou antécédent de maladie hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diarrhée

La prise de diacéréine entraîne fréquemment des diarrhées (voir rubrique 4.8) qui peuvent conduire à une déshydratation et à une hypokaliémie.

En cas de diarrhée, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement avec la diacéréine et de contacter leur médecin afin d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques.

Les patients traités par diurétiques nécessitent des précautions particulières en raison des risques de déshydratation et d'hypokaliémie.

Les patients traités avec des glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doivent également faire l'objet de précautions particulières en cas d'hypokaliémie (voir rubrique 4.5).

Eviter la prise concomitante de laxatifs.

Hépatotoxicité

Des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques et des lésions hépatiques aiguës symptomatiques ont été observés avec la diacéréine dans la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Avant d'initier le traitement avec la diacéréine le médecin doit interroger le patient sur les comorbidités éventuelles, sur les maladies hépatiques en cours, sur les antécédents hépatiques et dépister les causes majeures d'atteinte hépatique active. Un diagnostic de maladie hépatique est une contre-indication à l'utilisation de la diacéréine (voir rubrique 4.3).

Les signes d'atteinte hépatique doivent être surveillés et la diacéréine doit être utilisée avec précaution en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments entraînant des lésions hépatiques. Il est recommandé aux patients de limiter leur consommation d'alcool pendant le traitement avec la diacéréine.

Le traitement avec la diacéréine doit être arrêté en cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques ou de signes ou symptômes suspectés de lésion hépatique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hépatotoxicité et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de symptômes évoquant des lésions hépatiques.

Autres mises en gardes

ART 50 mg, gélule ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans.

Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du

glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium)

Diminution de l'absorption digestive de la diacéréine.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la diacéréine (plus de 2 heures, si possible).

+ Diurétiques et/ou glucosides cardiotoniques

La prise de diacéréine peut entraîner des diarrhées et une hypokaliémie. L'administration concomitante de diurétiques (diurétiques de la branche ascendante de l'anse de Henle et thiazidiques) et/ou glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doit faire l'objet de précautions particulières en raison de l'augmentation du risque d'arythmie (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, une étude expérimentale a montré un retard d'ossification chez le fœtus, dû à un effet maternotoxique à fortes doses.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la diacéréine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, le passage des dérivés anthraquinoniques dans le lait maternel dans des proportions minimales ayant été mis en évidence dans la littérature.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux :

- Très fréquent (>1/10) : diarrhée, douleur abdominale.
- Fréquent (>1/100 et 1/10) : selles fréquentes, flatulence.

En règle générale, ces effets diminuent au cours du traitement. Dans certains cas, la diarrhée est sévère, avec des complications telles qu'une déshydratation et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.

Une pigmentation de la muqueuse recto-colique (mélanose colique) a été rarement observée.

Affections hépato-biliaires :

- Rare (?1/1000 et 1/100) : cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques.

Troubles rénaux et urinaires :

- Fréquence indéterminée : chromaturie.

Réactions cutanée et sous cutanée :

- Fréquent (>1/100 et 1/10) : prurit, éruptions, eczéma.

Données issues de la surveillance post-commercialisation

Des cas de lésion hépatique aiguë, avec des taux élevés d'enzymes hépatiques ont été rapportés dans la période post-commercialisation avec la diacéréine. La plupart des cas sont apparus au cours des premiers mois de traitement. Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et des symptômes de lésion hépatique (voir rubrique 4.4).

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, peut survenir une diarrhée profuse. Un traitement symptomatique sera institué : corriger les troubles hydro-électrolytiques si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-ARTHROSIQUE (M : MUSCLE ET SQUELETTE).

La diacéréine est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée. Elle est anti-inflammatoire à fortes doses, sans effet irritant sur l'estomac.

Son action est lente et apparaît vers le 30ème jour de traitement et est significative vers le 45ème jour. L'effet est additif, en association avec les AINS.

In vitro, la diacéréine a montré les propriétés suivantes :

- une inhibition de la phagocytose et de migration des macrophages,
- une inhibition de la production de l'interleukine 1,
- une réduction de l'activité collagénolytique.

Dans certains modèles, la diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique.

Une action favorable sur le cartilage a été mise en évidence sur plusieurs modèles animaux.

Une étude multicentrique, randomisée, en double insu (étude ECHODIAH) visant à évaluer l'effet de la diacéréine sur la progression du pincement articulaire a été réalisée pendant une durée de 3 ans chez 507 patients souffrant de coxarthrose. Elle a comparé la prise matin et soir de 50 mg de diacéréine (n=255) à celle d'un placebo (n=252).

L'efficacité a été évaluée selon les deux critères principaux suivants :

- pourcentage de patients aggravés radiologiquement (définis par une diminution radiologique de plus de 0,5 mm de l'interligne articulaire).
- vitesse annuelle de pincement de l'interligne articulaire (mm/an).

269 patients ont terminé l'étude.

A 3 ans, selon l'analyse en intention de traiter :

- la proportion de patients subissant une progression radiologique de plus de 0,5 mm est significativement moindre dans le groupe diacéréine que dans le groupe placebo (50,7 % versus 60,4 %, $p = 0,036$);
- la vitesse annuelle de pincement (0,39 mm/an) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

La signification clinique de ces résultats en termes de pronostic n'est pas connue.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- La diacéréine, après administration orale, subit l'effet de premier passage hépatique et est désacétylée en totalité sous forme de rhéine. Celle-ci est sulfoconjuguée.
- Après absorption d'une dose unique de 50 mg de diacéréine, le pic plasmatique survient en moyenne au bout de 2,5 heures et la Cmax est de l'ordre de 3 mg/l.
- La prise d'ART 50 mg, gélule au cours du repas augmente la biodisponibilité (l'aire sous la courbe augmente de près de 25 %) et l'absorption est retardée.
- Pour des doses comprises entre 50 et 200 mg d'ART 50 mg, gélule en prise unique, tous les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose.
- La fixation protéique est très élevée (99 %). Il s'agit essentiellement d'une liaison à forte affinité sur l'albumine.
- La demi-vie d'élimination de la rhéine est approximativement de 4,5 heures. La quantité totale excrétée dans les urines est de 30% environ. La rhéine est éliminée dans les urines à 80 % sous formes sulfo et glucuroconjuguées et à 20 % sous forme inchangée.
- A doses répétées (50 mg x 2 par jour), ART 50 mg, gélule présente une accumulation faible.
- Chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les aires sous courbe et la demi-vie d'élimination sont doublées et l'élimination urinaire est réduite de moitié.

- Chez les sujets âgés, compte tenu de la bonne tolérance du produit, il n'est pas nécessaire de modifier la dose, malgré l'élimination plus lente.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, lactose.

Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E171), indigotine, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ETHYX PHARMACEUTICALS

19 RUE DUQUESNE

69006 LYON

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

- 34009 335 529 3 0 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

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.