1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PIASCLEDINE 300 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Extrait total d'insaponifiables avocat-soja..... 300,00 mg

Correspondant à :

Insaponifiable d'huile d'avocat ..... 100,00 mg

Insaponifiable d'huile de soja ..... 200,00 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule de couleur orange et beige-gris.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PIASCLEDINE est indiqué comme traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose du genou.

PIASCLEDINE est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients adultes

Une gélule par jour.

La durée du traitement sera modulée en fonction des résultats cliniques en sachant que l'effet est retardé de 2 mois environ et qu'il peut persister après l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique

En l'absence de données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi chez l'enfant de moins de 18 ans, l'utilisation de PIASCLEDINE n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Dans les études cliniques menées avec PIASCLEDINE, l'âge moyen de la population était supérieur à 60 ans et une proportion importante des patients avait plus de 65 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière, sans être croquée, avec un grand verre d'eau, au milieu d'un repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pendant la période post-commercialisation, des réactions indésirables, comme une cytolyse hépatique, une cholestase, un ictère et des élévations des transaminases, ont été rapportées de manière peu fréquente. Il convient donc de porter une attention particulière aux patients ayant un antécédent médical ou souffrant de troubles hépatiques ou biliaires, ou présentant une maladie susceptible d'augmenter le risque de cholélithiase ou de lésions hépatiques. Le traitement par PIASCLEDINE doit être arrêté en cas de signes biologiques ou symptômes cliniques de lésions hépatiques ou biliaires.

Des réactions d'hypersensibilité, ainsi que des éruptions cutanées, de l'urticaire, des dermatites, ont été rapportés peu fréquemment pendant le développement clinique du produit. Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes évoquant une réaction allergique et ils doivent arrêter le traitement et consulter leur médecin à la première apparition d'une réaction cutanée ou de signes d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8).

Quelques cas de thrombocytopénie ont été rapportés avec PIASCLEDINE, dont un pendant le développement clinique. Le traitement par PIASCLEDINE doit être arrêté en cas de survenue de symptômes évocateurs de troubles de la coagulation (par exemple, pétéchie, purpura).

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

PIASCLEDINE doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement anticoagulant concomitant (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des niveaux d'exposition systémique très supérieurs aux doses thérapeutiques humaines (voir rubrique 5.3).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou f?totoxique de PIASCLEDINE 300 mg, lorsque ce médicament est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

En l'absence de données concernant l'excrétion de PIASCLEDINE 300 mg ou de ses métabolites dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Ce médicament ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données chez l'animal ont mis en évidence, à forte dose, des pertes pré-implantatoires et post-implantatoires précoces (voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, la pertinence de ces données n'est pas connue.

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

PIASCLEDINE n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par PIASCLEDINE sont de nature gastro-intestinale et sont survenus chez environ 3 % des patients. Des diarrhées, des douleurs abdominales, une dyspepsie, une distension abdominale et des nausées peuvent survenir, chez 0,4 à 1,1 % des patients. Ces effets indésirables non graves ont été d'intensité légère ou modérée.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et essais contrôlés versus placebo/comparateur actif incluant 1 310 patients traités par PIASCLEDINE dont 1 174 patients traités par PIASCLEDINE 300 mg une fois par jour et/ou les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau résumé des effets indésirables par système d'organe, fréquence [très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) ; rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000)]. Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables graves sont présentés en premier :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (*)
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées
	Peu fréquent	Dyspepsie ; dysgueusie (§) ; nausées ; douleurs abdominales ; décoloration des selles (**)
	Rare	Entérite ; vomissements ; éructation ; sécheresse buccale

Affections hépatobiliaires (#) (**)	Peu fréquent	Cytolyse hépatique ; cholestase ; ictère ; augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et de la gamma-glutamyl transpeptidase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Éruption cutanée toxique (*) ; eczéma (*)
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent Rare	Chromaturie (**) Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein (#)	Peu fréquent	Douleurs mammaires ; gonflement des seins ; métrorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	États d'asthénie
Investigations	Rare	Augmentation de la pression artérielle (***)

(§) La gélule doit être prise au milieu d'un repas pour éviter les troubles du goût. Voir rubrique 4.2.

(#) Ces effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation. Ces effets n'ayant pas été rapportés au cours des essais cliniques incluant 1 310 patients exposés à PIASCLEDINE, ils sont estimés comme étant peu fréquents.

Description de certains effets indésirables

(*) La prise de PIASCLEDINE peut dans certains cas provoquer une hypersensibilité, comme des réactions allergiques systémiques, c'est-à-dire l'apparition soudaine d'une affection avec atteinte cutanée (prurit, urticaire, érythème, rash), atteinte des muqueuses ou des deux, d'une toux, de symptômes gastro-intestinaux persistants ou d'une diminution de la pression artérielle et/ou de symptômes associés. Voir rubrique 4.4.

(**) Des signes de troubles hépatiques, comme une douleur abdominale associée à des nausées, une décoloration des selles, une chromaturie et/ou un ictère, peuvent survenir lors du traitement par PIASCLEDINE. Voir rubrique 4.4.

(***) Des signes et symptômes évocateurs d'une augmentation de la pression artérielle (à savoir céphalées, troubles de l'audition, bouffées vasomotrices) peuvent survenir avec le traitement par PIASCLEDINE.

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

Au cours des essais cliniques, l'administration de doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant plusieurs mois a été associée à des troubles gastro-intestinaux dose-dépendants.

Les surdosages peuvent induire ou exacerber des troubles gastro-intestinaux et/ou des troubles hépatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, code ATC : M01AX26.

Effets pharmacodynamiques

A visée trophique.

Efficacité et sécurité clinique

Les effets de Piascledine 300 mg dans l'arthrose ont été évalués au cours d'études cliniques et ont montré des résultats positifs sur la survenue des symptômes. Les résultats de cinq études contrôlées randomisées (trois études versus placebo et deux études versus comparateur actifs) sont présentés ci-dessous.

Dans une étude clinique, multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo sur 86 patients présentant une arthrose du genou, la consommation d'AINS a été significativement réduite de 70% comparée à 33% pour le placebo ($p<0,01$) après 3 mois. La douleur au repos et la gêne fonctionnelle ont également été significativement améliorées avec Piascledine 300 mg, par rapport au placebo.

Dans une autre étude clinique, multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, dans le sous-groupe de 101 patients ayant une arthrose du genou, le critère principal était la reprise d'AINS après arrêt. Le nombre de patients ayant repris un AINS après 3 mois de traitement était de 54,2% avec Piascledine 300 mg, par rapport à 73% avec le placebo ($p=0,05$). Une réduction significative de la gêne fonctionnelle a été observée, alors que la diminution de la douleur au repos n'était pas significative.

Dans une étude clinique, multicentrique, randomisée, en double aveugle sur 6 mois versus placebo. Piascledine 300 mg n'a pas amélioré significativement le critère principal (indice de Lequesne, $p=0,07$) ou la douleur au repos dans le sous-groupe de patients présentant une arthrose de genou (N=55) possiblement en raison du faible nombre de patients, mais a réduit significativement la consommation d'AINS.

Deux études de non-infériorité ont comparé Piascledine 300 mg à la chondroïtine sulfate 400 mg, trois fois par jour pendant 6 mois et diacéréine 50 mg, deux fois par jour pendant 3 mois chez 184 et 64 patients respectivement. Ces études ont montré la non-infériorité de Piascledine 300 mg versus les deux comparateurs sur le score WOMAC total et sur la consommation d'AINS qui était le critère principal respectivement de chaque étude. Aucune différence n'a été observée entre ces comparateurs et Piascledine 300 mg sur les critères secondaires (indice de Lequesne et douleur au repos).

De plus, Piascledine 300 mg a une action lente, retardée d'environ 2 mois et son effet peut persister après l'arrêt du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

PIASCLEDINE est un extrait composé d'une multitude d'entités provenant du soja et de l'avocat, pour lesquels aucune méthode analytique validée n'est disponible. Aucune étude pharmacocinétique n'a donc été menée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les propriétés toxicologiques générales de PIASCLEDINE ont été étudiées dans différentes espèces animales, comportant rongeurs, lapins et chiens, dans des conditions de dose unique et doses répétées.

Les études de toxicité à dose unique ont montré une faible toxicité de PIASCLEDINE, aucune DL_{50} n'ayant pu être calculée en raison de l'absence de mortalité pour des doses jusqu'à 8 000 mg/kg chez la souris.

Dans les études de toxicité à dose répétée (6 mois) chez le rat et le chien, la tolérance générale de PIASCLEDINE a été satisfaisante; cependant, le foie et la thyroïde ont été considérés comme des organes-cible.

Foie

Dans des traitements à long terme (6 mois) chez le chien avec des doses de 30, 125 et 500 mg/kg/jour, des troubles hépatiques mineurs ont été observés à la dose la plus faible, tandis que des lésions anatomiques et des anomalies microscopiques ont été décelées à la dose la plus forte. Des résultats similaires ont été observés chez le rat, mais de moindre ampleur et uniquement à la dose élevée de 750 mg/kg/jour.

PIASCLEDINE 300 mg n'est pas un inducteur enzymatique chez le rat.

Thyroïde

Lors d'une étude de toxicité chez le rat (28 jours), à l'autopsie, le poids de la thyroïde était supérieur chez les animaux traités à la dose élevée de 750 mg/kg/jour par comparaison aux animaux contrôles.

L'histopathologie a révélé des anomalies mineures (hypertrophie des cellules épithéliales) chez le mâle.

Dans une étude à dose répétée de 26 semaines chez le rat, PIASCLEDINE 300 mg a induit une hypertrophie folliculaire thyroïdienne réversible à la dose élevée de 750 mg/kg/jour.

Toxicologie de la reproduction

Une étude de fertilité chez le rat a démontré que PIASCLEDINE 300 mg à forte dose (750 mg/kg/jour) pourrait diminuer très légèrement l'implantation utérine et la survie précoce des embryons. Aucun effet n'a été rapporté chez le rat mâle.

Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence jusqu'aux doses de 200 mg/kg/jour chez le rat et 150 mg/kg/jour chez le lapin (correspondant à 7 fois et 10 fois la dose recommandée chez l'Homme). Une augmentation des pertes post-implantatoires, des modifications squelettiques minimes (rat), et des modifications de la paroi abdominale (lapin) étaient rapportées aux doses maternotoxiques de 750 mg/kg/jour chez le rat et 500 mg/kg/jour chez le lapin (correspondant à 24 et 32 fois la dose recommandée chez l'Homme).

Aucun effet sur le développement péri- et postnatal de la génération F1 n'a été mis en évidence dans une étude dédiée conduite chez le rat.

Les études réalisées avec PIASCLEDINE n'ont montré aucun effet mutagène ou génotoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, butylhydroxytoluène

Enveloppe de la gélule : gélatine, polysorbate 80, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune.

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

15, 30, 60 ou 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LABORATOIRES EXPANSCIENCE
1 PLACE DES SAISONS
92048 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 321 495 4 4 : 15 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 359 413 5 0 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 729 2 9 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 729 3 6 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

Médicament non soumis à prescription médicale.