

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piascledine, 100 mg + 200 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 300 mg niezmydlających się frakcji oleju awokado i oleju sojowego, w tym:

- oleju awokado frakcji niezmydlającej się - 100 mg
- oleju sojowego frakcji niezmydlającej się - 200 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde z pomarańczowym wieczkiem i nieprzezroczystym szarym denkiem z nadrukiem „P 300”.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piascledine jest wskazany do stosowania u dorosłych w powolnym leczeniu (łagodzeniu) objawów choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg (jedna kapsułka).

Leczenie trwa zazwyczaj od 3 do 6 miesięcy.

Dzieci i młodzież:

Wobec braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piascledine w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:

Brak jest dostępnych danych u pacjentów, u których wcześniej występowały ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Jeżeli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym nasiliły się zaburzenia czynności wątroby lub dróg żółciowych leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Pozostałe grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine średnia wieku pacjentów wynosiła powyżej 60 lat, ze znaczącym udziałem grupy pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Doustnie.

Kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając szklanką wody. Produkt leczniczy przyjmuje się w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Piascledine u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

W okresie po wprowadzeniu na rynek zgłaszano działania niepożądane takie jak cytoliza wątroby, cholestaza, żółtaczka i wzrost poziomu transaminaz, występujące z niezbyt dużą częstością. Należy więc zachować szczególną ostrożność u pacjentów z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami czynności wątroby lub dróg żółciowych bądź ze schorzeniami mogącymi powodować wzrost ryzyka kamicy żółciowej lub uszkodzenia wątroby. W razie wystąpienia biologicznych lub klinicznych objawów uszkodzenia wątroby lub dróg żółciowych należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Piascledine.

W fazie rozwoju klinicznego produktu zgłaszano niezbyt częste reakcje nadwrażliwości oraz wysypkę skórą, pokrzywkę i zapalenie skóry. Pacjentom należy udzielić porad w zakresie objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych reakcji alergicznej i powinni oni przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem przy pierwszym wystąpieniu reakcji skórnej lub objawów nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Piascledine zgłoszono kilka przypadków trombocytopenii, w tym jeden w fazie rozwoju klinicznego. Produkt Piascledine należy odstawić w przypadku objawów wskazujących na zaburzenia krzepialności (np. wybroczyny, plamica) (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Piascledine u pacjentów przyjmujących jednocześnie antykoagulanty (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Piascledine u kobiet w ciąży. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Piascledine w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Piascledine u kobiet karmiących piersią i nie wiadomo, czy jest on wydzielany do mleka ludzkiego. Z tego powodu produktu leczniczego Piascledine nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

U zwierząt otrzymujących wysokie dawki produktu leczniczego Piascledine stwierdzono oznaki toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Brak jest danych klinicznych umożliwiających ocenę wpływu produktu leczniczego Piascledine na płodność u ludzi.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piascledine u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa niestosujących antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piascledine nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa – podsumowanie

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas terapii produktem leczniczym Piascledine są związane z zaburzeniami układu pokarmowego występującymi u około 3% pacjentów. Biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia brzucha i nudności mogą wystąpić u 0,4% do 1,1% pacjentów. Te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie były ciężkie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych produkt leczniczy Piascledine otrzymywało łącznie 1310 pacjentów, w tym 1174 pacjentów przyjmowało produkt Piascledine 300 mg raz na dobę w badaniach klinicznych oraz w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo/aktywny lek porównawczy. Działania niepożądane zgłaszane u tych pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych według układu ciała i częstości [bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)]. W każdej kategorii częstości na początku przedstawiono reakcje poważne:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Niestrawność; Zaburzenia smaku; Nudności; Ból brzucha; Zmiana koloru stolca
	Rzadko	Zapalenie jelit; Wymioty; Odbijanie; Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wykwity skórne na podłożu toksycznym; Egzema
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Chromaturia
	Rzadko	Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Stany asteniczne;
Badania diagnostyczne	Rzadko	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Przyjmowanie produktu leczniczego Piascledine może w niektórych przypadkach prowadzić do reakcji nadwrażliwości takich jak ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, tzn. ostre wystąpienie choroby z zajęciem skóry (świąd, pokrzywka, rumień, wysypka), błony śluzowej, lub obu z nich, kaszel, utrzymujące się objawy ze strony układu pokarmowego lub spadek ciśnienia tętniczego i (lub) związane z nim objawy. Patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu leczniczego Piascledine mogą wystąpić objawy przedmiotowe zaburzeń czynności wątroby takie jak ból brzucha związany z nudnościami, zmianą zabarwienia stolca, chromaturią

i (lub) zażółceniem powłok skórnych. Patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu leczniczego Piascledine mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wzrost ciśnienia tętniczego (tj. ból głowy, zaburzenia słuchu, uderzenia gorąca).

Działania niepożądane występujące w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia czynności wątroby

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane: cytoliza wątroby, cholestaza, żółtaczką, podwyższony poziom transaminaz, fosfatazy zasadowej, bilirubiny i gamma-glutamylotranspeptydazy.

Z uwagi na to, że reakcji tych nie zgłaszano w trakcie badań klinicznych z udziałem 1174 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Piascledine, ich częstość oszacowano jako „niezbyt częste”.

Zaburzenia dotyczące układu rozrodczego i piersi:

Objawy estrogenopodobne: U niektórych pacjentek zgłaszano ból piersi, obrzęk piersi i krwotok z macicy. Z uwagi na to, że epizodów tych nie zgłaszano w trakcie badań klinicznych z udziałem 1174 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Piascledine, ich częstość oszacowano jako „niezbyt częste”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 900 mg na dobę przez kilka miesięcy i było to związane z zależnymi od dawki zaburzeniami układu pokarmowego.

Przedawkowanie może wywołać lub nasilić zaburzenia ze strony układu pokarmowego i (lub) wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, kod ATC: M01AX26.

Produkt leczniczy Piascledine należy do grupy leków określanymi jako objawowo, wolno działające leki w chorobie zwyrodnieniowej stawów (*symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA*).

Mechanizm działania:

Mechanizm działania substancji czynnych produktu Piascledine oceniano w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Badania te wykazały następujące główne właściwości farmakologiczne:

1. Bezpośrednie i pośrednie działanie wspomagające syntezę makrocząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki (szlak anaboliczny):
 - zwiększenie syntezy proteoglikanów zarówno przez prawidłowe chondrocyty chrząstki stawowej, jak i dotknięte zwyrodnieniową chorobą stawów, w szczególności proteoglikanów o dużej masie cząsteczkowej, w ilości podobnej do proteoglikanów fizjologicznych,

- stymulacja syntezy i kumulacji agrekanu (głównych proteoglikanów chrząstki) w chondrocytach dotkniętych zwyrodnieniową chorobą stawów,
- stymulacja wytwarzania kolagenu typu II przez synowioocyty i chondrocyty w stawach,
- zapobieganie hamującemu działaniu osteoblastów podchrzęstnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów na syntezę agrekanu i kolagenu typu II przez chondrocyty w modelu hodowli wspólnej,
- stymulacja ekspresji czynników, takich jak TGF- β 1 i TGF- β 2.

2. Działanie ograniczające degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki (szlak kataboliczny):

- hamowanie degradacji proteoglikanów,
- blokada hamującego niekorzystnego działania IL-1 β na wytwarzanie kolagenu i agrekanu,
- hamowanie działania stymulującego IL-1 β na aktywność kolagenolityczną komórek błony maziowej stawów i chondrocytach,
- hamowanie syntezy i aktywności kolagenazy (MMP-13) i stromelizyny (MMP-3) w chondrocytach, indukowanej przez IL-1 β ,
- zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 oraz nadmiernego wytwarzania PGE2 indukowanego przez IL-1 β ,
- stymulacja ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1).

Wszystkie te czynniki przyczyniają się do potencjalnego korzystnego oddziaływania produktu leczniczego Piascledine na naprawę i ochronę składników macierzy zewnątrzkomórkowej chrząstki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Skuteczność w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych

Skuteczność produktu leczniczego Piascledine w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych oceniano w czterech randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (dwa w porównaniu z placebo, jedno w porównaniu z siarczanem chondroityny i jedno w porównaniu z diacereiną). W badaniach tych uczestniczyło 933 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych, z których 511 osób otrzymało produkt Piascledine.

W randomizowanym badaniu kontrolowanym z udziałem 260 pacjentów, stosowanie Piascledine umożliwiło znamienne statystycznie zmniejszenie użycia NLPZ (efekt oszczędzania NLPZ), większą poprawę pod względem bólu zwyrodnieniowego i wskaźnika bólowo-czynnościowego w porównaniu z placebo.

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 182 pacjentów, podawanie Piascledine nie wykazało dodatkowej skuteczności w odniesieniu do bólu przy poruszaniu, bólu w spoczynku ani w odniesieniu do wskaźnika Lequesne'a w populacji ogólnej, natomiast dodatkową skuteczność pod względem wszystkich parametrów udowodniono w populacji zgodnej z protokołem.

W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych, w porównaniu z siarczanem chondroityny 400 mg, podawanym trzy razy dziennie, z udziałem 363 pacjentów oraz w porównaniu z diacereiną 50 mg, podawaną dwa razy dziennie, z udziałem 128 pacjentów, produkt leczniczy Piascledine wykazał co najmniej taką samą skuteczność jak obydwa leki porównawcze pod względem wskaźników bólowo-czynnościowych.

Produkt leczniczy Piascledine wykazał opóźnioną skuteczność, która w pełni utrzymywała się przez cały okres leczenia w ramach badania i przez 2 miesiące po zaprzestaniu leczenia.

Działanie modyfikujące strukturę chrząstki i zmniejszenie progresji choroby zwyrodnieniowej stawów:

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych przeprowadzono 3-letnie randomizowane badanie kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą [ERADIAS] w celu oceny potencjalnego działania modyfikującego strukturę chrząstki po stosowaniu Piascledine raz na dobę. Głównym kryterium skuteczności była ocena szerokości szpary stawowej w stawie biodrowym (JSW) na podstawie kilkakrotnego badania rtg. Zgodnie z zaleceniami OARSI-OMERACT ocenę skuteczności prowadzono poprzez obliczenie odsetka pacjentów z progresją choroby, tj. ze zmniejszeniem JSW $\geq 0,5$ mm w ciągu 3 lat. Badanie wykazało znamienne zmniejszenie ($p = 0,039$) liczby pacjentów z progresją choroby

zwyrodnieniowej stawów po 3 latach leczenia produktem leczniczym Piascledine, co odpowiada zmniejszeniu względnego ryzyka progresji o około 20% w porównaniu z placebo.

Wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania Piascledine w objawach choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych nie są jednoznaczne. Wyniki niektórych badań są pozytywne, jednak nie są wystarczające do potwierdzenia skuteczności klinicznej w tym wskazaniu.

Ponadto u pacjentów stosujących Piascledine oceniono możliwość potencjalnego zmniejszenia dawki leków z grupy NLPZ. Wykazano, że średnie dawkowanie NLPZ (w przeliczeniu na ekwiwalent wyrażony w mg diklofenaku) u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych lub kolanowych mogło zostać zmniejszone o około 60 tabletek po 25 mg diklofenaku miesięcznie. Zmniejszenie dawki lub odstawienie leków NLPZ było decyzją pacjenta w zależności od poprawy objawów w przebiegu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie jest znana swoista i dokładna metoda oznaczania frakcji niezmydlających się oleju awokado i oleju sojowego w płynach biologicznych. Z tego powodu nie są dostępne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Piascledine.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne właściwości toksykologiczne produktu leczniczego Piascledine badano na różnych gatunkach zwierząt, w tym na gryzoniach, królikach i psach. Przeprowadzono badania dotyczące toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej.

Wyniki badań toksyczności ostrej i podprzewlekłej wykazały bardzo małą toksyczność Piascledine. Ze względu na brak śmiertelności po podaniu dawek 8000 mg/kg, nie wyznaczono LD₅₀. W przypadku najwyższej dawki (750 mg/kg) u szczurów stwierdzono nieprawidłowe wyniki niektórych badań czynnościowych wątroby i gruczołu tarczowego.

W badaniach toksyczności przewlekłej (6 miesięcy), prowadzonych na szczurach i psach, ogólna tolerancja produktu leczniczego Piascledine była zadowalająca, jednak – podobnie jak w badaniach toksyczności podostrej - jako narządy docelowe potwierdzono także wątrobę i gruczoł tarczowy. W grupach zwierząt, którym podawano średnie i duże dawki, stwierdzono umiarkowanie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i histopatologicznych wątroby i gruczołu tarczowego, zaznaczone wyraźniej u psów niż u szczurów. U obu gatunków stosowanie małej dawki produktu Piascledine (30 – 50 mg/kg w zależności od gatunku) było związane z występowaniem minimalnego działania toksycznego.

Produkt leczniczy Piascledine nie indukuje metabolizmu u szczurów.

Przeprowadzono serię badań dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość dla leku Piascledine.

- Płodność:
 - Brak wpływu na płodność u samców szczurów
 - U samic szczurów, w dawce 750 mg/kg/dobę, zgłaszano pewien niekorzystny wpływ na implantację i (lub) na bardzo wczesne przeżycie zarodków.
- Embriotoksyczność: u szczurów i królików stwierdzono nieznaczne modyfikacje szkieletu w przypadku wysokich dawek (odpowiednio 750 mg/kg i 500 mg/kg). Obserwacje dotyczące szkieletu królików dla dawek 50 i 150 mg/kg nie były zależne od dawki i były trudne do interpretacji w odniesieniu do leczenia. Badanie potwierdzające, przeprowadzone na królikach w celu wyjaśnienia tych nieprawidłowości nie wykazało żadnych istotnych modyfikacji szkieletu. Leczenie Piascledine w dawce 500 mg/kg zwiększyło liczbę poronień po implantacji. Ogólnie, wartości NOAEL dla embriotoksyczności ustalono na poziomie 200 mg/kg (szczur) i 150 mg/kg (królik).
- Toksyczność około- i poporodowa: Brak wpływu na pokolenia F0 i F1. Badania mechanistyczne (inne badania toksykologiczne) potwierdziły, że u szczurów docelowym narządem pod względem toksyczności około- i poporodowej leku Piascledine jest wątroba, przynajmniej częściowo w wyniku działania frakcji niezmydlających się oleju awokado. Wartość NOAEL wynosiła 10 mg/kg/dobę dla niezmydlającej się frakcji oleju awokado.

- W badaniach analitycznych stwierdzono ponadto, że lek Piascledine nie zawiera alergennych białek z soi na wykrywalnym poziomie.

Badania przeprowadzone z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine nie wykazały działania mutagennego lub genotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki: butylohydroksytoluen, krzemionka koloidalna bezwodna

Skład kapsułki:

część I – biała: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

część II – pomarańczowa: erytrozyna (E 127), tlenek żelaza żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

Powłoka uszczelniająca kapsułkę: żelatyna wołowa (Typu B), polisorbat 80

Tusz do oznaczania kapsułki

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Al/PVC.

Pudełko tekturowe zawierające 1 blister po 15 kapsułek lub 2 blistry po 15 kapsułek (30 kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoires Expanscience

1 place des Saisons

92048 Paris La Défense Cedex, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8118

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**