

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. SZCZEGÓŁOWE 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:

Nie należy stosować produktu leczniczego Piascledine u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (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.

- Udokumentowana nadwrażliwość na orzechy ziemne – ze względu na ryzyko krzyżowych reakcji alergicznych, jakie mogą wystąpić między soją a orzechami ziemnymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań interakcji produktu leczniczego Piascledine. Na podstawie profilu farmakodynamicznego substancji czynnych oraz biorąc pod uwagę doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego Piascledine do obrotu, nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Produkt leczniczy Piascledine nie wpływa na płodność (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Piascledine u kobiet w ciąży.

U zwierząt, którym podawano duże dawki Piascledine, stwierdzono objawy toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piascledine w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Piascledine jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Produktu leczniczego Piascledine nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piascledine nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa – podsumowanie

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine były zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka (0,8% pacjentów), ból brzucha (0,8%), ból żołądka (0,5%).

Niektóre działania niepożądane występowały nieznacznie częściej po stosowaniu Piascledine niż w grupie otrzymującej placebo: wysypka skórna (0,18 vs 0%), ból głowy (0,36 vs 0,25%) i nieprawidłowe zabarwienie moczu (0,36 vs 0%). W przypadku działań niepożądanych dotyczących pozostałych układów lub narządów nie odnotowano różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Około 87% działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W mniej niż 10% przypadków wystąpiła konieczność trwałego odstawienia produktu leczniczego z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wydłużenie czasu leczenia do 36 miesięcy nie wpływało na zwiększenie częstości występowania reakcji niepożądanych ani stopnia ich nasilenia.

Dane z raportów spontanicznych zgłaszanych po wprowadzeniu Piascledine do obrotu w połowie lat 70. potwierdzają, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo rzadko raportowano o zaburzeniach skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeniach wątroby i dróg żółciowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów stosujących produkt leczniczy Piascledine w badaniach klinicznych oraz pochodzące z raportów spontanicznych otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te przedstawiono z uwzględnieniem narządów oraz częstości występowania, stosując następujące określenia: niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*, ból brzucha*, ból żołądka*	Nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferaz, gamma-glutamylotranspeptydazy), zapalenie wątroby (w tym cytolityczne), żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Świąd, wyprysk i (lub) rumień
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Nieprawidłowości dotyczące moczu (ciemny kolor moczu) *	
Zaburzenia mięśni szkieletowych i tkanki łącznej		Ból stawów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia

Powyższe dane pochodzą z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Piascledine (*) i (lub) z raportów o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W przypadku, gdy pochodzą one z obu źródeł, w tabeli uwzględniono jedynie działania o większej częstości występowania.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie w badaniach klinicznych dawek do 600 mg na dobę przez kilka miesięcy nie wykazało toksyczności zależnej od dawki.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu raportowano o 7 przypadkach nieumyślnego przedawkowania po stosowaniu w dawkach 600 do 1800 mg na dobę przez okres do 5 dni. W 4 przypadkach nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych, w pozostałych 3 raportowano o występowaniu zaburzeń żołądka i jelit o nasileniu niewielkim lub umiarkowanym oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

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 określanych jako objawowo, powolnie działające leki w chorobie zwyrodnieniowej stawów (*symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA*).

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,
 - hamowanie degradacji proteoglikanów,
 - 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 niekorzystnego działania IL-1 β na wytwarzanie kolagenu i agrekanu,
 - hamowanie działania stymulującego IL-1 β zwiększającego aktywność kolagenolityczną w komórkach 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 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.

3. Działanie modyfikujące strukturę chrząstki i osłabienie procesu niszczenia chrząstki stawowej:

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych przeprowadzono 3-letnie randomizowane badanie kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą [ERADIAS 2010] 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 kilkukrotnego 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. Badanie wykazało znamienne zmniejszenie ($p = 0,039$) procesu niszczenia chrząstki stawowej w postaci mniejszego odsetka (-20%) pacjentów z progresją choroby zwyrodnieniowej w grupie stosującej Piascledine w porównaniu z grupą otrzymującą 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 niezmylejących 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 podostrej wykazały bardzo małą toksyczność Piascledine. Ze względu na brak śmiertelności po podaniu dawek przewyższających do 1000 razy dawkę leczniczą u człowieka, nie było możliwe wyznaczenie LD₅₀. U szczurów, którym podawano największą dawkę (750 mg/kg), 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 uwzględniono 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.

Badania toksycznego wpływu na rozród wykazały, że produkt leczniczy Piascledine stosowany w dużej dawce (750 mg/kg) u szczurów może zakłócać proces implantacji zapłodnionego jaja i (lub) przeżycie zarodka w bardzo wczesnym okresie. Nie stwierdzono wpływu na płodność. Produkt leczniczy nie działał teratogennie ani embriotoksycznie, jednak po stosowaniu w dużych dawkach (750 mg/kg u szczurów oraz 500 mg/kg u królików) obserwowano niewielkie zaburzenia kośćca. Nie wykazano działania toksycznego w okresie okołoporodowym i po urodzeniu.

Badania z zastosowaniem produktu leczniczego Piascledine nie wykazały działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki: butylohydroksytoluen, krzemu dwutlenek koloidalny

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
10 Avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8118

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.12.1998 / 19.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO