

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PIASCLEDINE 300, capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ulei de soia insaponificabil 200,00 mg și ulei de avocado insaponificabil 100,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule tari, cu capac portocaliu și corp gri opac, inscripționate cu „P300”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piascledine 300 este indicat ca tratament simptomatic cu acțiune lentă, pentru boala artrozică a genunchiului.

Piascledine 300 este indicat pentru adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este o capsulă Piascledine 300 pe zi.

Copii și adolescenți

În absența datelor privind eficacitatea și siguranța la copii și adolescenții sub 18 ani, utilizarea medicamentului Piascledine 300 nu este recomandată la această categorie de vârstă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu există date disponibile privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Datorită mecanismului de acțiune al medicamentului Piascledine 300 nu este necesară niciun fel de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru persoanele în vârstă. În studiile clinice efectuate cu Piascledine 300, vârsta medie a populației de pacienți a fost de peste 60 ani, cu o proporție semnificativă a celor peste 65 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie să fie înghițită întreagă, fără a o mesteca, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la una dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

Piascledine 300 nu trebuie să fie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate reacții adverse mai puțin frecvente, precum citoliză hepatică, colestază, icter și creșterea transaminazelor. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială pacienților cu antecedente medicale de tulburări hepatice ori biliare sau care suferă de tulburări hepatice ori biliare sau care prezintă orice afecțiune medicală care poate crește riscul de colelitiază sau lezare hepatică. Administrarea Piascledine 300 trebuie oprită în cazul pacienților care prezintă simptome biologice sau clinice de lezare hepatică sau biliară.

Pe parcursul testării clinice a produsului au fost raportate reacții mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, precum și erupții cutanate, urticarie și dermatită. Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și/sau simptomele care sugerează o reacție alergică și trebuie să oprească tratamentul și să își consulte medicul la prima apariție a unei reacții cutanate sau a unor semne de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

În cazul administrării de Piascledine 300 au fost raportate puține cazuri de trombocitopenie, unul dintre aceste cazuri fiind raportat pe parcursul testării clinice. Administrarea Piascledine 300 trebuie oprită în cazul pacienților cu simptome care indică tulburări de coagulare (de exemplu, peteșie, purpură) (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Piascledine 300 trebuie luat cu precauție de pacienții care urmează concomitent un tratament cu anticoagulante (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice privind utilizarea Piascledine 300 la femeile însărcinate. Utilizarea Piascledine 300 trebuie evitată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există date clinice privind utilizarea Piascledine 300 la femeile care alăptează și nu se cunoaște dacă Piascledine 300 sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. De aceea, Piascledine 300 nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice pentru a evalua efectul Piascledine 300 asupra fertilității umane. Semnale privind toxicitatea la reproducere au apărut la animalele care au primit doze mari de Piascledine 300 (vezi pct. 5.3). Folosirea Piascledine 300 nu este recomandată femeilor aflate la vârsta fertilă, fără măsuri de contracepție.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Piascledine 300 nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță:

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Piascledine 300 se referă la tulburările gastro-intestinale care apar la aproximativ 3% din pacienți. La 0,4% până la 1,1% din pacienți pot apărea diaree, durere abdominală, dispepsie, distensie abdominală și greață. Aceste reacții adverse au avut o severitate ușoară sau moderată și nu au fost grave.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

În timpul studiilor clinice, un total de 1310 pacienți au fost tratați cu Piascledine 300, incluzând 1174 pacienți care au fost tratați cu Piascledine 300 o dată pe zi atât în studiile clinice, cât și în studiile clinice placebo/comparator activ controlate. Efectele nedorite raportate de acești pacienți sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse la medicament, clasificate pe aparate, sisteme, organe și frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100 - < 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000 - < 1/100$); rare ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$)]. În cadrul fiecărei categorii de frecvențe, reacțiile grave sunt prezentate primele:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Durere de cap
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Dispepsie, disgeuzie, greață, durere abdominală, decolorarea fecalelor
	Rare	Enterită, vărsături, eructație, uscarea gurii
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Erupție cutanată toxică, eczemă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Cromaturie
	Rare	Nefrolitiază
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Stări de astenie
Investigații diagnostice	Rare	Tensiune arterială crescută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În unele cazuri, tratamentul cu Piascledine 300 poate duce la hipersensibilitate, cum ar fi reacțiile alergice sistemice, adică debutul unei boli acute a pielii (prurit, urticarie, eritem, erupții cutanate), a mucoaselor sau a ambelor, tuse, simptome gastrointestinale persistente sau scăderea tensiunii arteriale și/sau simptome asociate. Vezi pct. 4.4.

În cazul tratamentului cu Piascledine 300, pot apărea semne ale unor tulburări hepatice, cum ar fi durere abdominală asociată cu greață, decolorarea fecalelor, cromaturia și/sau icterul. Vezi pct. 4.4.

În cazul tratamentului cu Piascledine 300, pot apărea semne și simptome care sugerează tensiune arterială crescută (de ex., dureri de cap, tulburări de auz, bufeuri).

Reacții adverse apărute în perioada ulterioară punerii pe piață

Tulburări hepatice

Pe parcursul perioadei ulterioare punerii pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse asociate cu utilizarea acestui medicament: citoliză hepatică, coleastăză, icter, niveluri crescute ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei și gama-glutamil transpeptidazei.

Deoarece astfel de reacții adverse nu au fost raportate pe parcursul studiilor clinice efectuate pe 1174 pacienți expuși la Piascledine 300, ele sunt estimate ca fiind mai puțin frecvente.

Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Manifestări similare celor provocate de estrogen: la unii pacienți s-au raportat durere la nivelul sânelor, umflarea acestora și metroragie. Deoarece astfel de reacții adverse nu au fost raportate pe parcursul studiilor clinice efectuate pe 1174 pacienți expuși la Piascledine 300, ele sunt estimate ca fiind mai puțin frecvente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost administrate doze de până la 900 mg/zi, timp de câteva luni, care au fost asociate cu tulburări gastro-intestinale dependente de doză.

Supradozarea poate provoca sau exacerba tulburările gastro-intestinale și/sau tulburările hepatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice; medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; alți agenți antiinflamatori și antireumatici, nesteroidieni

Cod ATC: M01AX26.

Piascledine 300 face parte din clasa „SYSADOA” (medicamente simptomatice cu acțiune lentă, pentru boala artrozică), care sunt caracterizate în special prin acțiunea lor întârziată.

Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al substanțelor active din Piascledine 300 a fost evaluat prin intermediul unor studii *in vitro* și *in vivo* în boala artrozică, studii care au evidențiat următoarele proprietăți farmacologice principale:

1) Efecte directe și indirecte de susținere a sintezei macromoleculelor matricei extracelulare a cartilajului (calea anabolică):

- creșterea sintezei proteoglicanilor atât de către condrocitele normale, cât și de condrocitele artrozice, în special cele cu masă moleculară ridicată, cu o calitate similară calității proteoglicanilor fiziologici,
- stimularea sintezei și acumulării agrecanilor (clasă majoră de proteoglicani ai cartilajului) în condrocitele artrozice,
- stimularea producției de collagen de tip II de către sinoviocite și condrocitele articulare,
- prevenirea efectului inhibitor al osteoblastelor subcondrale artrozice asupra sintezei agrecanilor și collagenului de tip II de către condrocite, în cadrul unui model de co-cultură,
- stimularea exprimării unor factori precum TGF-β1 și TGF-β2.

2) Efecte de limitare a degradării componentelor matricei extracelulare a cartilajului (calea catabolică):

- inhibarea degradării proteoglicanilor,
- blocarea efectelor negative inhibitoare ale IL-1 β asupra producției de țesut conjunctiv și agrecani,
- inhibarea efectului stimulator al IL-1 β de creștere a activității colagenolitice în celulele sinoviale și în condrocite,
- inhibarea sintezei și activității colagenazei (MMP-13) și stromelizinei (MMP-3) în condrocite, indusă de IL-1 β ,
- reducerea producției de citokine proinflamatorii IL-6 și IL-8, precum și reducerea supraproducției de PGE2 indusă de IL-1 β ,
- stimularea exprimării inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1).

Toate aceste efecte sugerează un potențial efect benefic al medicamentului Piascledine 300 asupra reparării și protejării componentelor matricei extracelulare cartilajinoase.

Eficacitatea clinică și siguranța clinică

Eficacitatea în cazul bolii artrozice la nivelul genunchiului

Eficacitatea medicamentului Piascledine 300 în cazul bolii artrozice la nivelul genunchiului a fost evaluată în patru studii randomizate, în regim dublu-orb (două comparativ cu placebo, unul comparativ cu sulfatul de condroitină și unul comparativ cu diacereina). Aceste studii au inclus 933 pacienți care suferau de boală artrozică la nivelul genunchiului, 511 din acești pacienți fiind tratați cu Piascledine 300.

Într-un studiu randomizat controlat efectuat pe 260 pacienți, Piascledine 300 a dus la o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a consumului de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (efect de economisire al acestor medicamente), o ameliorare mai mare a durerii osteoarticulare și o îmbunătățire a scorului algo-funcțional comparativ cu placebo.

Într-un studiu randomizat placebo controlat, efectuat pe 182 pacienți, administrarea de Piascledine 300 nu a prezentat eficacitate suplimentară în ceea ce privește durerea în timpul deplasării, durerea în repaus sau indicele algofuncțional Lequesne în cadrul populației globale, însă a prezentat o eficacitate suplimentară în populația per-protocol la toți parametrii.

În două studii randomizate controlate, comparativ cu sulfatul de condroitină 400 mg de trei ori pe zi efectuat pe 363 pacienți și comparativ cu diacereina 50 mg de două ori pe zi, efectuat pe 128 pacienți, s-a demonstrat că Piascledine 300 este cel puțin la fel de eficient ca ambele substanțe comparatoare în ceea ce privește parametrii algo-funcționali.

Piascledine 300 a demonstrat o eficacitate instalată târziu care a fost menținută integral pe durata tratamentului de studiu și timp de 2 luni după încetarea tratamentului.

Efectul de modificare a structurii și reducerea progresiei bolii artrozice

A fost conceput un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 3 ani [ERADIAS], pentru a evalua efectul potențial de modificare a structurii, la administrarea Piascledine 300 o dată pe zi la pacienții care suferă de boală artrozică a șoldului, folosind măsurarea repetată cu raze X a lățimii spațiului articulației șoldului (JSW) drept criteriu principal de evaluare a eficacității. În conformitate cu recomandările OARSI-OMERACT, evaluarea eficacității a fost efectuată, de asemenea, prin calcularea proporției de pacienți cu progresie a bolii artrozice, adică pacienți cu pierdere a JSW $\geq 0,5$ mm în decurs de 3 ani. În acest studiu, după 3 ani de tratament cu Piascledine 300 a fost observată o reducere semnificativă ($p = 0,04$) a numărului de pacienți cu progresie a bolii artrozice, corespunzând unei reduceri relative a riscului de progresie de aproximativ 20% comparativ cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Piascledine 300 este un extract compus din mai multe substanțe provenite din soia și avocado, pentru care nu sunt disponibile metode analitice validate. Prin urmare, nu au fost efectuate investigații farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proprietățile toxicologice generale ale Piascledine 300 au fost studiate la diverse specii de animale, printre care rozătoare, iepuri și câini, în condiții de dozaj acut, subacut și cronic. Studiile toxicității acute și subcronice au arătat o toxicitate redusă pentru Piascledine 300, fără a se calcula LD50, datorită faptului că nu este letal în doze de până la 8.000 mg/kg. Au apărut unele anomalii ale ficatului și tiroidei la șobolanii tratați cu doza cea mai mare (750 mg/kg).

În studiile toxicității cronice (6 luni) la șobolani și câini, toleranța generală a fost mulțumitoare pentru Piascledine 300; totuși, s-a confirmat că ficatul și tiroida sunt, de asemenea, organe țintă. În grupurile cu doze medii și mari, mai mult la câini, decât la șobolani, s-au observat anomalii de laborator și histopatologice moderate ale ficatului și tiroidei. La ambele specii, doza scăzută de Piascledine 300 (30 – 50 mg/kg, în funcție de specie) a fost asociată unei toxicități minime.

Piascledine 300 nu este un inductor metabolic la șobolani.

Pentru Piascledine 300 au fost efectuate o serie de studii ale toxicității privind reproducerea.

- Fertilitate:

- o Niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi.

- o La șobolanii femele, la 750 mg/kg/zi, s-au constatat unele efecte adverse privind implantarea și/sau supraviețuirea embrionilor foarte tineri.

- Embriotoxicitate: la șobolani și iepuri, ușoare modificări ale scheletului, la doze mari (750 mg/kg, respectiv 500 mg/kg). La iepuri, observațiile privind scheletul, la 50 și 150 mg/kg, nu au fost legate de doze, fiind dificil de interpretat în legătură cu tratamentul. Un studiu de confirmare, efectuat pe iepuri pentru a clarifica aceste anomalii, nu a indicat nicio modificare relevantă a scheletului. La 500 mg/kg, tratamentul cu Piascledine 300 a determinat creșterea numărului de pierderi post-implantare. Per total, valorile NOAEL ale embriotoxicității au fost stabilite la 200 mg/kg (șobolan), respectiv 150 mg/kg (iepure).

- Toxicitate peri- și post-natală: Niciun efect asupra generațiilor F0 și F1.

Studiile mecanice (alte studii toxicologice) au confirmat că, la șobolani, ficatul este un organ țintă pentru Piascledine 300, cel puțin parțial, prin fracțiunea ulei de avocado insaponificabil. NOAEL a fost de 10 mg/kg/zi pentru fracțiunea ulei de avocado insaponificabil.

- În sfârșit, studiile analitice au arătat că Piascledine 300 nu conține proteine alergice din soia la un nivel detectabil.

Studiile efectuate cu Piascledine 300 nu au prezentat efecte mutagenice sau genotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Butilhidroxitoluen

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Polisorbat 80

Gelatină

Corpul capsulei:

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Capacul capsulei:

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fier (E172)

Eritrozină (E127)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 15 capsule

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES EXPANSCIENCE

1 Place des Saisons, 92048 Paris la Défense Cedex, Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

344/2007/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 1994

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Noiembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.