

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PIASCLEDINE 100 mg/200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje:

avocado oleum insaponificabile 100 mg

sojae oleum insaponificabile 200 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové tobolky (velikost 1) s oranžovým víčkem a neprůhledným béžovým až šedým tělem, označené černým potiskem P 300, obsahující hnědou pastu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Piascledine je indikován k symptomatické pomalu působící léčbě osteoartrózy kolene.

Přípravek Piascledine je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je jedna tobolka denně.

Tato denní dávka nemá být překročena. Zvýšené dávkování v klinických studiích s osteoartrózou nevedlo ke zvýšení klinického přínosu.

Doporučená doba léčby je mezi 3 až 6 měsíci se zpožděnou účinností přibližně 2 měsíce. Účinek může přetrvávat 1 až 2 měsíce po ukončení léčby.

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použití u dětí a dospívajících mladších 18 let nejsou k dispozici, proto se použití přípravku Piascledine u této populace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkými poruchami funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Na základě mechanismu účinku přípravku Piascledine není u pacientů s poruchou funkce jater nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba upravovat dávku. V klinických studiích prováděných s přípravkem Piascledine byl průměrný věk populace pacientů nad 60 let, pacienti starší 65 let tvořili významnou část.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Piascledine má být užíván během jídla. Tvrdé tobolky se polykají celé a doporučuje se zapít je dostatečným množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (přípravek obsahuje denaturované fragmenty sójového proteinu, a je tedy nevhodný pro pacienty alergické na sóju nebo arašídý).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Piascledine nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyly provedeny klinické studie.

V období po uvedení přípravku na trh byly nežádoucí účinky jako jaterní cytolýza, cholestáza, žloutenka a zvýšené hodnoty aminotransferáz hlášeny s frekvencí výskytu méně často. Proto musí být zvláštní pozornost věnována pacientům s jaterními nebo biliárními poruchami, včetně takových poruch v anamnéze, a těm, jejichž zdravotní stav může vést ke zvýšení rizika cholelitiázy nebo poškození jater. Užívání přípravku Piascledine má být ukončeno v případě biologických nebo klinických příznaků poškození jater nebo žlučových cest.

Reakce přecitlivělosti a také kožní vyrážka, kopřivka a dermatitida byly v průběhu klinického hodnocení přípravku hlášeny méně často (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni o projevech a/nebo příznacích alergické reakce a mají při prvním výskytu kožní reakce nebo příznaků přecitlivělosti léčbu ukončit a poradit se s lékařem.

U přípravku Piascledine bylo nahlášeno několik případů trombocytopenie včetně jednoho v průběhu klinického hodnocení. Užívání přípravku Piascledine má být ukončeno v případě příznaků indikujících poruchy srážlivosti krve (např. petechie, purpura) (viz bod 4.5).

Přípravek se nedoporučuje užívat během těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6.).

Piascledine neobsahuje alergenní sójový protein, ale obsahuje pouze denaturované fragmenty sójového proteinu. Údaje o alergenním potenciálu denaturovaných fragmentů nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Piascledine má být u pacientů se souběžnou léčbou antiagregancii či antikoagulancii podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8.)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání přípravku Piascledine v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Přípravek Piascledine nemá být podáván během těhotenství. U zvířat byly při podávání vysokých dávek přípravku Piascledine pozorovány známky reprodukční toxicity, spojené s maternální toxicitou (viz bod 5.3).

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o užívání přípravku Piascledine u kojících žen. Není známo, zda je přípravek Piascledine nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Přípravek Piascledine nemá být používán v období kojení.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje, které by hodnotily účinek Piascledinu na lidskou plodnost. Nebyl zaznamenán žádný vliv na samčí fertilitu potkanů. U samic potkanů studie prokázaly, že přípravek Piascledine v dávce 750 mg/kg interferuje s implantačním procesem a/nebo s časným přežitím embryí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Piascledine nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu:

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby přípravkem Piascledine souvisejí s gastrointestinálními poruchami a vyskytují se přibližně u 3 % pacientů. U 0,4 % až 1,1 % pacientů se může objevit průjem, bolest břicha, dyspepsie, abdominální distenze a nauzea. Tyto nežádoucí účinky bývají mírné nebo střední intenzity a jsou závislé na dávce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh:

Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a kontrolovaných klinických studií versus placebo / aktivní komparátor zahrnující 1 310 pacientů léčených tímto léčivým přípravkem (1 174 z těchto pacientů bylo léčeno přípravkem Piascledine 100 mg/200 mg jednou denně) a/nebo nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků je uveden dle tříd orgánových systémů a četnosti [velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)].

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost (*); toxický kožní výsev (*)
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem
	Méně časté	Dyspepsie; porucha chuti (§); nauzea; bolest břicha; změna barvy stolice (**)
	Vzácné	Enteritida; zvracení; říhání; suchost v ústech
<u>Poruchy jater</u> (#) (**)	Méně časté	Jaterní cytolyza, cholestáza, žloutenka, zvýšené hladiny aminotransferáz, alkalické fosfatázy, bilirubinu a gama-glutamyl transferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Ekzém (*)
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Chromaturie (**)

	Vzácné	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu (#)	Méně časté	Bolest prsou, otok prsou a metrorrhagie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenické stavy
Vyšetření	Vzácné	Zvýšený krevní tlak (***)

(§) Tobolka má být užívána uprostřed jídla, aby se zabránilo poruše chuti. Viz bod 4.2.

(#) Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během období po uvedení přípravku na trh. Protože tyto reakce nebyly hlášeny během klinických studií zahrnujících 1 310 pacientů vystavených léčivému přípravku, frekvence jejich četnosti se odhaduje jako méně častá.

Popis vybraných nežádoucích účinků

(*) Užívání přípravku Piascledine může v některých případech vést k výskytu kožní alergické reakce nebo k precitlivělosti typu systémové alergické reakce, tedy akutnímu rozvoji onemocnění postihujícího kůži (pruritus, kopřivka, erytém, vyrážka), sliznice nebo obojí, kašlí, persistentním gastrointestinálním příznakům nebo poklesu krevního tlaku. Viz bod 4.4.

(**) Při léčbě přípravkem Piascledine se mohou objevit příznaky jaterních poruch, jako je bolest břicha spojená s nauzeou, změna barvy stolice, chromaturie a/nebo ikterus. Viz bod 4.4.

(***) Při léčbě přípravkem Piascledine se mohou objevit příznaky zvýšeného krevního tlaku (tj. bolest hlavy, poruchy sluchu, návaly horka).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit nebo zhoršit gastrointestinální poruchy a/nebo poruchy jater.

Tyto poruchy, pokud se vyskytnou, mohou být léčeny symptomaticky a je třeba znovu přehodnotit léčbu přípravkem Piascledine.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, ATC kód: M01AX26

Přípravek Piascledine patří do třídy „SYSADOA“ (symptomaticky pomalu působící léky pro léčbu osteoartrózy), která je charakteristická především opožděným působením.

Mechanismus účinku:

Mechanismus účinku léčivých látek v přípravku Piascledine byl hodnocen pomocí studií in vitro a in vivo u osteoartrózy. Byly prokázány následující hlavní farmakologické vlastnosti:

1) Přímé a nepřímé účinky na podporu syntézy makromolekul extracelulární matrix chrupavky (anabolická dráha):

- zvýšení syntézy proteoglykanů normálními i osteoartrótickými artikulárními chondrocyty, zejména proteoglykanů s vysokou molekulovou hmotností, s kvalitou podobnou fyziologickým proteoglykanům,
- stimulace syntézy agrekanů (hlavních proteoglykanů v chrupavce) v osteoartrótických chondrocytech a jejich akumulace,
- stimulace produkce kolagenu typu II synovialocyty a artikulárními chondrocyty,
- prevence inhibičního účinku osteoartrótických subchondrálních osteoblastů na syntézu agrekanů a kolagenu typu II chondrocyty,
- stimulace exprese faktorů, jako jsou TGF- β 1 a TGF- β 2.

2) Účinky pro omezení degradace složek extracelulární matrix chrupavky (katabolická dráha):

- inhibice degradace proteoglykanů,
- Je známo, že matrixové metaloproteázy (MMP), jejichž aktivita je regulována cytokiny, jako je IL-1 β , hrají hlavní roli při degradaci chrupavky a kolagenu. Ukázalo se, že Piascledine snižuje interleukinem IL-1 β stimulované hladiny metaloproteináz MMP-3 a MMP-13, produkovaných chondrocyty.
- snížení produkce prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8, stejně jako IL-1 β -indukované nadprodukce PGE₂,
- stimulace exprese inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1).

Všechny tyto účinky představují potenciálně příznivý účinek přípravku Piascledine na reparaci a ochranu složek extracelulární matrix chrupavky.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Účinnost přípravku Piascledine u osteoartrózy kolene byla hodnocena ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích (dvě versus placebo, jedna versus chondroitin sulfát a jedna versus diacerein). Tyto studie zahrnovaly celkem 933 pacientů s osteoartrózou kolene, z nichž 511 bylo léčeno přípravkem Piascledine.

V randomizované, placebem kontrolované studii u 260 pacientů umožnil přípravek Piascledine statisticky významné snížení spotřeby NSAIDs, větší zmírnění osteoartrótické bolesti a algoterapeutického funkčního skóre.

V randomizované kontrolované studii oproti placebu u 182 pacientů vykazovalo podávání přípravku Piascledine v celkové (ITT) populaci statisticky nevýznamné zvýšení účinnosti při bolesti při pohybu, bolesti v klidu a Lequesneově indexu, zatímco v populaci podle protokolu (PP) byla zjištěna statisticky významně vyšší účinnost ve srovnání s placebem ve všech parametrech.

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích oproti dávce 400 mg chondroitin sulfátu třikrát denně u 363 pacientů po dobu 6 měsíců a dávce 50 mg diacereinu dvakrát denně u 128 pacientů po dobu 3 měsíců bylo prokázáno, že přípravek Piascledine je přinejmenším stejně účinný co do ovlivnění algoterapeutických funkčních parametrů jako oba komparátory.

Přípravek Piascledine vykázal účinnost, která byla zpožděna přibližně o 2 měsíce, a poté byla plně zachována po celou dobu trvání studijní léčby (3 až 6 měsíců) a po dobu 1 až 2 měsíců po ukončení léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Piascledine je extrakt ze sóji a avokáda obsahující velké množství různých interagujících složek. Pro tyto složky nejsou dostupné žádné validované analytické metody. Nebyly proto provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Obecné toxikologické vlastnosti přípravku Piascledine byly studovány u různých zvířecích druhů včetně hlodavců, králíků a psů za akutních, subchronických a chronických dávkovacích podmínek.

Studie akutní a subchronické toxicity ukázaly nízkou toxicitu přípravku Piascledine. Hodnota LD50 nebyla určena, neboť při jednorázové dávce do 8 000 mg/kg nedošlo k žádnému úmrtí. Ve studii subchronické toxicity byly u potkanů, kterým byla podávána nejvyšší dávka (750 mg/kg), pozorovány abnormality jater a štítné žlázy.

Ve studiích chronické toxicity (6 měsíců) u potkanů (NOAEL = 50 mg/kg) a psů (žádný NOAEL formálně stanovený u tohoto zvířecího druhu kvůli minimální toxicitě související s poruchou metabolismu lipidů pozorovanou při nejnižší testované dávce 30 mg/kg) byla celková tolerance přípravku Piascledine uspokojivá. Játra a štítná žláza byly však také potvrzeny jako cílové orgány. Ve skupinách se střední a vysokou dávkou byly prokázány středně závažné laboratorní a histopatologické abnormality jater a štítné žlázy. U obou druhů byla nízká dávka přípravku Piascledine (30–50 mg/kg, v závislosti na druhu) spojena s minimální toxicitou.

Piascledine není metabolickým induktorem u potkanů.

Reprodukční toxicita:

Studie fertility u potkanů prokázaly, že přípravek Piascledine interferuje s implantačním procesem a/nebo s časným přežitím embryí při dávkách 750 mg/kg/den. Nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu samců a samic potkanů v dávkách 750 mg/kg/den, respektive 200 mg/kg/den. Přípravek Piascledine nevykazoval teratogenní ani embryotoxické účinky v dávkách 200 mg/kg/den u potkanů a 150 mg/kg/den u králíků. Při dávce 500 mg/kg léčba přípravkem Piascledine zvýšila u králíků počet postimplantačních ztrát. Dávky 750 mg/kg/den u potkanů a 500 mg/kg/den u králíků byly spojovány s maternální toxicitou. Ve studiích perinatální a postnatální toxicity nebyl v generacích F0 a F1 pozorován žádný účinek do dávky 200 mg/kg/den.

Mechanistické studie potvrdily, že u potkanů byla cílovým orgánem přípravku Piascledine játra, alespoň částečně z důvodu nezmýdelnitelné frakce avokádového oleje. NOAEL pro nezmýdelnitelnou frakci avokádového oleje byla 10 mg/kg/den.

Studie potvrdily, že přípravek Piascledine nevykazuje žádné mutagenní nebo genotoxické účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, butylhydroxytoluen.

Tobolky: oxid titaničitý (E171), erythrosin (E127), žlutý oxid železitý (E172), želatina.

Těsnící proužek: polysorbát 80, želatina.

Potisk tobolek: černý inkoust (šelak (E904), bezvodý ethanol, isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, černý oxid železitý (E172), hydroxid draselný, čištěná voda).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička. Velikost balení: 15, 30 nebo 90 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires Expanscience
1 Place des Saisons
92048 Paris La Défense Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

94/061/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 9. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 1. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 5. 2022