

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

PIASCLEDINE 300  
100 mg/200 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 100 mg nezmydeliteľného avokádového oleja a 200 mg nezmydeliteľného sójového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula  
Tvrdé želatínové kapsuly s oranžovým viečkom a nepriehľadným šedým telom s označením „P300“, obsahujúce hnedú pastu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

PIASCLEDINE 300 je indikovaný ako symptomatická pomaly pôsobiaca liečba osteoartrózy kolena. PIASCLEDINE 300 je indikovaný dospelým.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka je jedna kapsula PIASCLEDINE 300 denne. Táto denná dávka sa nemá prekročiť. Zvýšenie dávky v klinických skúseniach pri osteoartróze nepreukázalo ďalší klinický prínos. Odporúčaná dĺžka liečby je 3 až 6 mesiacov.

##### *Pediatrická populácia*

Vzhľadom na absenciu údajov týkajúcich sa účinnosti alebo bezpečnosti u detí mladších ako 18 rokov sa použitie PIASCLEDINE 300 v tejto populácii neodporúča.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s už existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. V prípade zhoršenia poškodenia pečene alebo žlčových ciest po začatí liečby sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.4).

### *Staršie osoby*

U starších osôb nie je potrebná žiadna úprava dávky. V klinických štúdiách uskutočnených s liekom PIASCLEDINE 300 bol priemerný vek populácie pacientov viac ako 60 rokov, s významným podielom pacientov vo veku viac ako 65 rokov.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa má užiť počas jedla, prehltnúť vcelku, bez žuvania a zapíť pohárom vody.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na ktorokoľvek z liečiv alebo na ktorokoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Počas obdobia po uvedení lieku na trh sa hlásili nežiaduce reakcie ako sú hepatálna cytolýza, cholestáza, žltáčka a zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.8). U pacientov s anamnézou hepatálnych porúch alebo porúch žlčových ciest alebo u pacientov s prejavmi akéhokoľvek zdravotného stavu, ktorý môže zvýšiť riziko cholelitiázy alebo poškodenia pečene je preto potrebné postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Liečba liekom PIASCLEDINE 300 sa má ukončiť v prípade biochemických alebo klinických príznakov poškodenia pečene alebo žlčových ciest.

Počas klinického vývoja lieku sa hlásili reakcie z precitlivenosti a tiež aj kožná vyrážka, urtikária a dermatitída. Pacientov je potrebné poučiť o možných prejavoch a/alebo príznakoch alergickej reakcie a o potrebe ukončiť liečbu a obrátiť sa na svojho lekára ihneď po prvom výskyte kožnej reakcie alebo prejavov precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Pri PIASCLEDINE 300 sa hlásilo niekoľko prípadov trombocytopenie, vrátane jedného prípadu počas klinického vývoja. V prípade výskytu príznakov poukazujúcich na poruchy zrážanlivosti krvi (napr. petéchie, purpura) sa má liečba liekom PIASCLEDINE 300 ukončiť (pozri časť 4.5).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súbežnom užívaní PIASCLEDINE 300 u pacientov liečených antikoagulanciami sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

U zvierat, ktorým boli podávané vysoké dávky lieku PIASCLEDINE 300, sa pozorovali prejavy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje z klinických skúšaní u tehotných žien.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu PIASCLEDINE 300 počas gravidity.

### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití PIASCLEDINE 300 u dojčiacich žien a nie je známe, či sa PIASCLEDINE 300 alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. PIASCLEDINE 300 sa preto nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa hodnotenia účinku lieku PIASCLEDINE 300 na fertilitu u ľudí.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PIASCLEDINE 300 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu:

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie počas liečby liekom PIASCLEDINE 300 sa týkajú porúch gastrointestinálneho traktu a vyskytujú sa u približne 3 % pacientov. U 0,4 % až 1,1 % pacientov sa môže objaviť hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia, abdominálna distenzia a nevoľnosť. Tieto nežiaduce reakcie boli miernej alebo strednej závažnosti a záviseli od dávky.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Počas klinických skúšaní a kontrolovaných klinických skúšaní oproti placebo/aktívnemu komparátorovi boli nežiaduce reakcie hlásené u 1 310 pacientov liečených liekom PIASCLEDINE 300 (1 174 z týchto pacientov bolo liečených liekom PIASCLEDINE 300 mg jedenkrát denne, 86 pacientov bolo liečených liekom PIASCLEDINE v dávke 600 mg/deň a 50 pacientov bolo liečených liekom PIASCLEDINE v dávke 900 mg/deň) a 848 pacientov dostávalo placebo. Tieto nežiaduce reakcie a/alebo nežiaduce reakcie hlásené počas používania po uvedení na trh sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľkový súhrn nežiaducich liekových reakcií podľa triedy orgánových systémov. [Frekvencie nežiaducich účinkov sú v súlade s: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov)]. V rámci každej kategórie frekvencie sú závažné reakcie uvedené ako prvé:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivenosť (*)
Poruchy nervového systému	menej časté	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka
	menej časté	dyspepsia; dysgeúzia (§); nevoľnosť; abdominálna bolesť; zmena sfarbenia stolice (**)
	zriedkavé	enteritída; vracanie; eruktácia; sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest (#) (**)	menej časté	hepatálna cytolýza, cholestáza, žltacka, zvýšenie hladín transamináz, alkalické fosfatázy, bilirubínu a gamaglutamyltranspeptidázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	toxická kožná vyrážka (*); ekzém (*)
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	chromatúria (**)
	zriedkavé	nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov (#)	menej časté	bolesť prsníkov, opuch prsníkov a metrorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	stavy asténie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	zvýšený krvný tlak (***)

(§) Kapsula sa má užiť uprostred jedla, aby sa zabránilo dysgeúzii. Pozri časť 4.2.

(#) Tieto nežiaduce reakcie boli hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh. Vzhľadom na to, že tieto reakcie sa nehlásili počas klinických skúšaní zahŕňajúcich 1 310 pacientov s expozíciou tomuto lieku, frekvencia ich výskytu sa odhaduje ako „menej časté“.

### **Popis vybraných nežiaducich reakcií**

(\*) Užívanie PIASCLEDINE 300 môže v niektorých prípadoch viesť k precitlivenosti ako napríklad systémovým alergickým reakciám, t. j. akútny nástup ochorenia postihujúceho kožu (pruritus, urtikária, erytém, vyrážka), sliznicu, alebo oboje, kašeľ, pretrvávajúce príznaky týkajúce sa gastrointestinálneho traktu alebo znížený krvný tlak a/alebo súvisiace príznaky. Pozri časť 4.4.

(\*\*) Počas liečby liekom PIASCLEDINE 300 sa môžu objaviť prejavy hepatálnych porúch, ako sú abdominálna bolesť spojená s nevoľnosťou, zmena sfarbenia stolice, chromatúria a/alebo žltáčka. Pozri časť 4.4.

(\*\*\*) Počas liečby liekom PIASCLEDINE 300 sa môžu objaviť prejavy a príznaky poukazujúce na zvýšený krvný tlak (t. j. bolesť hlavy, poruchy sluchu, začervenanie).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie môže indukovať alebo zhoršiť poruchy gastrointestinálneho traktu a/alebo hepatálne poruchy. Takéto poruchy, ak sa vyskytnú, sa môžu liečiť symptomaticky a liečba liekom PIASCLEDINE 300 sa má prehodnotiť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antireumatiká, iné nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, ATC kód: M01AX26.

#### **OSTEOARTRÓZA**

PIASCLEDINE 300 patrí do skupiny „SYSADOA“ (symptomatické pomaly pôsobiace liečivá na osteoartrózu), ktoré sú charakteristické predovšetkým oneskoreným nástupom ich účinku. Z tohto dôvodu môže byť na začiatku liečby liekom PIASCLEDINE 300 potrebné predpísať nesteroidové antiflogistiká (NSAID) a/alebo iné analgetiká.

#### **Mechanizmus účinku**

Mechanizmus účinku liečiv lieku PIASCLEDINE 300 sa hodnotil v štúdiách osteoartrózy *in vitro* a *in vivo*, ktoré potvrdili nasledujúce hlavné farmakologické vlastnosti:

1) Priame a nepriame účinky podporujúce syntézu makromolekúl extracelulárnej matrix chrupavky (anabolická dráha):

- zvýšenie syntézy proteoglykánov normálnymi artikulárnymi chondrocytmi rovnako, ako aj artikulárnymi chondrocytmi postihnutými osteoartrózou, najmä proteoglykánov s vysokou molekulovou hmotnosťou, v kvalite podobnej fyziologickým proteoglykánom,
- stimulácia syntézy a akumulácie agrekánov (hlavné proteoglykány v chrupavke) v chondrocytoch postihnutých osteoartrózou,
- stimulácia tvorby kolagénu typu II synoviocytmi a artikulárnymi chondrocytmi,
- prevencia inhibičného účinku subchondrálnych osteoblastov postihnutých osteoartrózou na syntézu agrekánov a kolagénu typu II chondrocytmi, v modeli pomocnej kultúry (co-culture model),
- stimulácia expresie faktorov ako sú TGF- $\beta$ 1 a TGF- $\beta$ 2.

2) Účinky obmedzujúce degradáciu zložiek extracelulárnej matrix chrupavky (katabolická dráha):

- inhibícia degradácie proteoglykánov,
- blokáda inhibičných negatívnych účinkov IL-1 $\beta$  na tvorbu kolagénu a agrekátu,
- inhibícia stimulačného účinku IL-1 $\beta$  na kolagénolytickú aktivitu synoviálnych buniek a chondrocytov,
- inhibícia syntézy a aktivity kolagenázy (MMP-13) a stromelyzínu (MMP-3) v chondrocytoch, indukovanej IL-1 $\beta$ ,
- zníženie tvorby prozápalových cytokínov IL-6 a IL-8 rovnako, ako aj nadmernej tvorby PGE2 indukovanej IL-1 $\beta$ ,
- stimulácia expresie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1).

Všetky tieto účinky sa podieľajú na možnom priaznivom účinku lieku PIASCLEDINE 300 na opravu a ochranu zložiek extracelulárnej matrix chrupavky.

### **Klinická účinnosť a bezpečnosť**

#### *Účinnosť pri osteoartróze kolena*

Účinnosť lieku PIASCLEDINE 300 pri osteoartróze kolena sa hodnotila v štyroch randomizovaných dvojito zaslepených štúdiách (dve oproti placebo, jedna oproti chondroitínsulfátu a jedna oproti diacereínu). Tieto štúdie zahŕňali 933 pacientov s osteoartrózou kolena, z ktorých 511 pacientov bolo liečených liekom PIASCLEDINE 300.

V randomizovanej kontrolovanej štúdii u 260 pacientov umožnil PIASCLEDINE 300 štatisticky významné zníženie spotreby NSAID (účinnok šetriaci NSAID), výraznejšie zmiernenie bolesti súvisiacej s osteoartrózou a výraznejšie zlepšenie algo-funkčného skóre v porovnaní s placebom.

V randomizovanej kontrolovanej štúdii u 182 pacientov nepreukázalo podávanie lieku PIASCLEDINE 300 oproti placebo prídavnú účinnosť pri zmiernení bolesti pri pohybe, bolesti v pokoji alebo pri koeficiente podľa Lequesneho v celkovej populácii, zatiaľ čo v per-protokolovej populácii sa prídavná účinnosť preukázala pri všetkých parametroch.

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách sa PIASCLEDINE 300 oproti chondroitínsulfátu 400 mg trikrát denne u 363 pacientov počas 6 mesiacov a oproti diacereínu 50 mg dvakrát denne u 128 pacientov počas 3 mesiacov preukázal byť minimálne tak účinný, ako oba komparátory pri algo-funkčných parametroch.

Pri PIASCLEDINE 300 sa preukázala účinnosť oneskorená o približne 2 mesiace a potom pretrvávala v plnej miere počas trvania skúšanej liečby (3 až 6 mesiacov) a počas 2 mesiacov po ukončení liečby.

#### *Štruktúralno-modifikujúci účinok a zníženie progresie osteoartrózy*

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 3-ročná štúdia [ERADIAS] bola navrhnutá na hodnotenie možných štruktúralno-modifikujúcich účinkov lieku PIASCLEDINE 300 jedenkrát denne

u pacientov s osteoartrózou bedrového kĺbu s použitím opakovaného röntgenového merania šírky štrbiny bedrového kĺbu (joint space width, JSW) ako hlavného kritéria účinnosti. Priemerná zmena zúženia kĺbovej štrbiny oproti východiskovému stavu (primárne kritérium) sa po 3 rokoch nelíšila od placeba. V súlade s odporúčaniami OARSI-OMERACT sa hodnotenie účinnosti vykonalo aj výpočtom podielu pacientov s progresiou osteoartrózy, t. j. pacientov so zmenšením JSW  $\geq 0,5$  mm počas 3 rokov. V tejto štúdii sa pozorovalo významné zníženie ( $p = 0,04$ ) počtu pacientov s progresiou osteoartrózy po 3-ročnej liečbe liekom PIASCLEDINE 300, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika progresie o približne 20 % v porovnaní s placebom. Celkovo sa u pacientov s osteoartrózou bedrového kĺbu počas 3 rokov liečby nepozoroval významný prínos pri znižovaní príznakov v porovnaní s placebom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PIASCLEDINE 300 je extrakt, ktorého hlavné zložky pochádzajú zo sóje a avokáda, pre ktoré nie sú k dispozícii žiadne validované analytické metódy. Farmakokinetický výskum sa preto neuskutočnil.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecné toxické charakteristiky lieku PIASCLEDINE 300 sa skúmali na rôznych experimentálnych zvieracích druhoch, vrátane hlodavcov, králikov a psov v podmienkach akútneho, subakútneho a chronického dávkovania.

Štúdie akútnej a subchronickej toxicity preukázali nízku toxicitu lieku PIASCLEDINE 300, keďže vzhľadom na absenciu mortality pri dávkach až do 8 000 mg/kg, nebolo možné vypočítať LD<sub>50</sub>. U potkanov, ktorým bola podávaná najvyššia dávka (750 mg/kg), sa preukázali niektoré hepatálne a tyreoidálne abnormality.

V štúdiách chronickej toxicity (6 mesiacov) u potkanov a psov bola celková znášateľnosť lieku PIASCLEDINE 300 uspokojivá; potvrdilo sa však tiež, že cieľovými orgánmi sú pečeň a štítna žľaza. V skupinách so stredne vysokými a vysokými dávkami sa preukázali stredne závažné hepatálne a tyreoidálne laboratorné a histopatologické abnormality, ktoré boli výraznejšie u psov ako u potkanov. U oboch druhov sa nízka dávka lieku PIASCLEDINE 300 (30 – 50 mg/kg, v závislosti od druhu) spájala s minimálnou toxicitou.

PIASCLEDINE 300 nie je induktorom metabolizmu u potkanov.

S liekom PIASCLEDINE 300 sa vykonala séria štúdií reprodukčnej toxicity.

- Fertilita:
  - Žiadny vplyv na fertilitu samcov potkana.
  - U samic potkana sa pri dávke 750 mg/kg/deň hlásili niektoré nežiaduce nálezy týkajúce sa implantácie a/alebo veľmi skorého prežívania embryí.
- Embryonálna toxicita: mierne modifikácie skeletu u potkanov a králikov pri vysokých dávkach (750 mg/kg a 500 mg/kg, v uvedenom poradí). Skeletálne nálezy u králikov pri dávkach 50 a 150 mg/kg nesúviseli s dávkou a bolo zložité interpretovať ich vo vzťahu k liečbe. Podporná štúdia vykonaná u králikov s cieľom objasniť tieto abnormality neodhalila žiadnu relevantnú skeletálnu modifikáciu. Pri dávke 500 mg/kg liečba liekom PIASCLEDINE 300 zvýšila počet postimplantačných strát. Celkovo boli hodnoty NOAEL pre embryotoxicitu stanovené na 200 mg/kg (potkan) a 150 mg/kg (králik).
- Perinatálna a postnatálna toxicita: bez akéhokoľvek účinku na generácie F0 a F1. Mechanistické (iné toxikologické štúdie) štúdie potvrdili, že cieľovým orgánom pre liek PIASCLEDINE 300 bola u potkanov pečeň, minimálne čiastočne prostredníctvom jeho frakcie nezmydeliteľného avokádového oleja.
- V konečnom dôsledku, analytické štúdie dospeli k záveru, že PIASCLEDINE 300 neobsahoval rozpoznateľné hladiny alergénnych proteínov zo sóje.

Štúdie s liekom PIASCLEDINE 300 nepreukázali žiadne mutagénne ani genotoxické účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

koloidný bezvodý oxid kremičitý  
butylhydroxytoluén  
želatína  
oxid titaničitý (E171)  
polysorbát 80  
erytrozín (E127)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tepelne tvarovaný PVC blister a hliníková fólia.  
Papierová škatuľka obsahujúca 1 blister po 15 kapsúl alebo 2 blistre, každý po 15 kapsúl (30 kapsúl).  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.  
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Laboratoires Expanscience  
1 place des Saisons  
92048 Paris La Défense Cedex  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0030/04-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv  
<http://www.sukl.sk>.