КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20030561
Разрешение № BG/MA/MP-60511
Одобрение № 11-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПИАСКЛЕДИН 100 mg/200 mg капсули
PIASCLEDINE 100 mg/200 mg capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 300 mg неосапунващи се вещества от масла на авокадо и соя (*avocado* и *soybean oil unsaponifiables*), съответстващи на:

- неосапунващи се вещества от масло на авокадо (*avocado oil unsaponifiables*) 100,00 mg
- неосапунващи се вещества от соево масло (*soybean oil unsaponifiables*) 200,00 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули с оранжева капачка и непрозрачно сиво тяло, означение „P300“, съдържащо кафява паста.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Пиаскледин е показан като симптоматично бавнодействащо лечение на остеоартрит на коляното.
Пиаскледин е показан за употреба при възрастни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни
По една капсула дневно.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Не се препоръчва употребата на Пиаскледин при тази популация.

Чернодробно увреждане
Липсват данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.
Въз основа на механизма на действие на Пиаскледин, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата. В клиничните проучвания, проведени с Пиаскледин, средната възраст на популацията пациенти е била над 60 години, със значителен дял от пациенти на възраст над 65 години.

Начин на приложение
Перорално приложение.
Капсулата трябва да се погълне цяла, без да се дъвче, с чаша вода по време на хранене.
Препоръчителният курс на лечение е 3 месеца.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Пиаскледин е противопоказан при бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пиаскледин принадлежи към клас SYSADOA (симптоматични бавно действащи лекарства за остеоартрит), които се характеризират със забавено действие. Поради тази причина, може да бъде необходимо да се предпише комбинация от НСПВС и/или аналгетици в началото на лечението с Пиаскледин, като дозата им се намалява с увеличаване на ефекта на Пиаскледин.

Помощното вещество бутилхидрокситолуен (Е 321) има дразнещо действие върху очите, кожата и лигавицата.
По време на постмаркетинговия период, нежелани реакции, като чернодробна цитолиза, холестаза, жълтеница и повишение на трансаминазите, са съобщавани като нечести. Поради това трябва да се обърне специално внимание на пациенти с анамнеза за или страдащи от чернодробни или жлъчни заболявания, или ако са в здравословно състояние, което може да повиши риска от холелитиаза или чернодробно увреждане. Пиаскледин трябва да се преустанови в случай на биологични или клинични симптоми на чернодробно или жлъчно увреждане.

Реакции на свръхчувствителност, като кожен обрив, уртикария, дерматит, са съобщавани с честота нечести по време на клиничното проучване на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаци и/или симптоми, предполагащи алергична реакция и трябва да спрат лечението и да се консултират с лекуващия лекар при първата поява на кожна реакция или признаци на свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Има съобщени няколко случаи на тромбоцитопения с Пиаскледин, включително и един по време на клиничните проучвания. Пиаскледин трябва да се преустанови в случай на симптоми, насочващи към нарушения в кръвосъсирването (напр. петехия, пурпура) (вж. точка 4.5).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приемът на Пиаскледин при пациенти със съпътстваща антикоагулантна терапия трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Липсват клинични данни от употребата на Пиаскледин при бременни жени.
Пиаскледин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене
Липсват клинични данни от употребата на Пиаскледин в периода на кърмене и не е известно дали Пиаскледин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.
Пиаскледин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Има признаци на репродуктивна токсичност при животни, приемали високи дози Пиаскледин (вж. точка 5.3).
Липсват клинични данни за оценка на въздействието на Пиаскледин върху фертилитета при хора.
Не се препоръчва употребата на Пиаскледин при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пиаскледин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност:
Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Пиаскледин са свързани със стомашно-чревни нарушения, появяващи се приблизително при 3% от пациентите. Диария, болки в корема, диспепсия, подуване на корема и гадене може да възникнат при 0,4% до 1,1% от пациентите. Тези нежелани реакции са леки или умерени по тежест, и не са сериозни.

Таблично обобщение на нежеланите реакции;
По време на клиничните проучвания общо 1310 пациенти са лекувани с Пиаскледин, в това число 1174 пациенти, приемали Пиаскледин един път дневно в клинични проучвания и в контролирани спрямо плацебо/активен компаратор клинични проучвания. Нежеланите реакции, съобщавани при тези пациенти, са обобщени в таблицата по-долу.

Обобщена таблица с нежеланите реакции по системо-органен клас и честота [Много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1000 до <1/100); редки (≥ 1/10000 до < 1/1000); много редки (< 1/10000)]. Във всяка от категориите по честота, на първо място са представени сериозните реакции:

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
	Нечести	Диспепсия; дисгеузия; гадене; болки в корема; обезцветяване на изпражненията
	Редки	Ентерит; повръщане; оригване; сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Токсичен обрив на кожата; екзема
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хроматурия
	Редки	Нефролитиаза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Астенични състояния
Изследвания	Редки	Повишено кръвно налягане

Описание на избрани нежелани реакции
В някои случаи приемът на Пиаскледин може да доведе до свръхчувствителност, например системни алергични реакции - остро начало на реакциите със засягане на кожата (пруритис, уртикария, еритема, обрив), лигавиците или и на двете, кашлица, персистиращи стомашно чревни симптоми или понижено кръвно налягане и/или свързаните с това симптоми. вж. точка 4.4.

По време на лечение с Пиаскледин могат да се проявят признаци на чернодробни нарушения, например болки в корема, свързани с гадене, обезцветяване на изпражненията, хроматурия и/или иктер (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

По време на лечение с Пиаскледин могат да настъпят признаци и симптоми, предполагащи повишено кръвно налягане (т.е. главоболие, нарушения на слуха, горещи вълни).

Нежелани реакции, съобщавани в постмаркетинговия период
Чернодробни нарушения
В постмаркетинговия период са съобщавани следните допълнителни нежелани реакции: чернодробна цитолиза, холестаза, жълтеница, повишени трансаминази, алкална фосфатаза, билирубин и гама-глутамил транспептидаза.
Тъй като тези реакции не са били съобщавани по време на клиничните проучвания с 1174 пациенти, приемащи Пиаскледин, тяхната честота се оценява като нечеста.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите
Естрогеноподобни прояви: при някои пациенти са съобщавани болка в гърдите, подуване на гърдите и метрорагия. Тъй като такива случаи не са били съобщавани по време на клиничните проучвания с 1174 пациенти, приемащи Пиаскледин, тяхната честота се оценява като нечеста.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания, приемът на дози до 900 mg дневно в продължение на няколко месеца, е бил свързан с дозо-зависими стомашно-чревни нарушения.
Предозирането може да предизвика или обостри стомашно-чревни и/или чернодробни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

ОСТЕОАРТРИТИ
Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и противоревматични средства, нестероиди.
АТС код: M01AX26.

Пиаскледин принадлежи към клас „SYSADOA" (симптоматични бавно действащи лекарства за остеоартрит), които основно се характеризират със своето забавено действие.

Механизъм на действие
Механизмът на действие на активните вещества в Пиаскледин е проучен чрез *in vitro* и *in vivo* проучвания при остеоартрит, които потвърждават следните основни фармакологични свойства:
1) Преки и непреки ефекти за подпомагане на синтеза на макромолекули на извънклетъчния матрикс на хрущяла (анаболен път):
- увеличаване на синтеза на протеогликани от нормални, както и от остеоартритни ставни хондроцити, особено такива с високо молекулно тегло, с качество, подобно на физиологичните протеогликани,
- стимулиране на синтеза и натрупването на агрекани (основни протеогликани в хрущяла) в остеоартритни хондроцити,
- стимулиране на производството на колаген от тип II чрез синовиоцитите и ставните хондроцити,
- предотвратяване на инхибиращия ефект на остеоартритните субхондрални остеобласти върху агрекана и синтеза на колаген от тип II чрез хондроцити в модел на съвместно култивиране.
- стимулиране експресията на фактори като TGF-β1 и TGF-β2.

2) Ефекти за ограничаване разграждането на компонентите на извънклетъчния матрикс на хрущяла (катаболен път):
- инхибиране на разграждането на протеогликани,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

- блокада на инхибиторните ефекти на IL-1β върху производството на колаген и агрекани,
- инхибиране на стимулиращия ефект на IL-1β върху колагенолитичната активност на синовиалните клетки и хондроцитите,
- инхибиране на IL-1β-индуцирания синтез и активността на колагеназата (MMP-13) и стромелизина (MMP-3) в хондроцитите,
- намаляване продукцията на провъзпалителни цитокини IL-6 и IL-8, както и на индуцираната от IL-1β свръхпродукция на PGE2,
- стимулиране експресията на инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI-1).

Всички тези ефекти обясняват потенциалния благоприятен ефект на Пиаскледин при възстановяването и защитата на компонентите на извънклетъчния матрикс на хрущяла.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при остеоартрит на коляното

Ефикасността на Пиаскледин при остеоартрит на коляното е оценена в четири рандомизирани, двойнослепи проучвания (две спрямо плацебо, едно спрямо хондроитин сулфат и едно спрямо диацереин). Тези проучвания включват 933 пациенти с остеоартрит на коляното, от които 511 са лекувани с Пиаскледин.

В рандомизирано контролирано проучване с 260 пациенти, Пиаскледин дава възможност за статистически значимо намаляване употребата на НСПВС (щадящ ефект на НСПВС), по-голямо подобрение на остеоартритната болка и алгофункционалната оценка в сравнение с плацебо.

В рандомизирано контролирано проучване спрямо плацебо с 182 пациенти, употребата на Пиаскледин не показва допълнителна ефикасност върху болката по време на движение, болка в покой или индекс на Lequesne в общата популация, докато допълнителна ефикасност е установена в популацията, съгласно протокола, по отношение на всички параметри.

В две рандомизирани контролирани проучвания спрямо хондроитин сулфат 400 mg три пъти дневно, проведено с 363 пациенти и спрямо диацереин 50 mg два пъти дневно с 128 пациенти, Пиаскледин показва, че е ефективен поне толкова, колкото и двата сравнявани продукта по отношение на алгофункционалните параметри.
Пиаскледин показва забавена ефикасност, която се поддържа изцяло по време на лечението и в продължение на 2 месеца след спиране на лечението.

Структурно-модифициращ ефект и намаляване на прогресията на остеоартрита:

Рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, в продължение на 3 години [ERADIAS] е предназначено за оценка на потенциалните структурно модифициращи ефекти на Пиаскледин, приеман веднъж дневно при пациенти с остеоартрит на тазобедрената става, като се използват повтарящи се рентгенови изследвания на ширината на ставното пространство на тазобедрената става (JSW) като основен критерий за ефикасност. В съответствие с препоръките на OARSI-OMERACT, оценка на ефикасността е направена също и чрез изчисляване на дела пациенти с прогресиращ остеоартрит, т.е. пациенти със загуба на JSW ≥ 0,5 mm в продължение на 3 години. В това проучване е наблюдавано значително намаляване (p = 0,04) на броя пациенти с прогресираща остеоартроза след 3-годишно лечение с Пиаскледин, което съответства на относително намаление на риска от прогресия с приблизително 20% в сравнение с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Пиаскледин е екстракт съставен от множество компоненти произхождащи от соя и авокадо, за които не съществуват валидирани аналитични методи. Поради това, не са провеждани фармакокинетични проучвания.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Общите токсикологични свойства на Пиаскледин са проучвани при различни животински видове, включително гризачи, зайци и кучета, при остри, субакутни и хронични условия на дозиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Проучванията на акутната и субакутна токсичност показват ниска токсичност на Пиаскледин, като LD_{50} не е изчислена, поради липсата на смъртност при дози до 8000 mg/kg. Известни чернодробни и тироидни отклонения са наблюдавани при зайци, след прилагане на най-високата доза (750 mg/kg).
В проучванията за хронична токсичност (6 месеца) при плъхове и кучета общата поносимост на Пиаскледин е задоволителна; все пак е потвърдено, че черният дроб и щитовидната жлеза са основно засегнати органи. Наблюдавани са умерени отклонения в чернодробните и тироидните лабораторни и хистопатологични изследвания в групите, на които са прилагани средни и високи дози, като това е по–изявено при кучета в сравнение с плъхове. И при двата животински вида ниската доза Пиаскледин (30 – 50 mg/kg в зависимост от вида) се свързва с минимална токсичност.
Пиаскледин не е индуктор на метаболизма при плъховете.
Извършени са поредица проучвания с Пиаскледин за репродуктивна токсичност.

- Фертилитет:

o Няма ефект върху фертилитета на мъжките плъхове

o При женските плъхове при 750 mg/kg/ден са съобщавани нежелани въздействия, свързани с имплантирането и/или преживяемостта в ранна възраст на ембрионите.

- Ембрионална токсичност: при плъхове и зайци леки скелетни видоизменения при високи дози (съответно 750 mg/kg и 500 mg/kg). Наблюдения върху скелетните изменения при зайци при дози 50 и 150 mg/kg не са дозозависими и са трудни за обяснение по отношение на терапията. Едно потвърждаващо проучване, извършено върху зайци с цел да се изяснят аномалиите, не установява свързани с това скелетни изменения. Приложението на Пиаскледин в доза от 500 mg/kg води до влошаване на броя на отхвърлянията след имплантиране. Като цяло стойностите за NOAEL (ниво без наблюдаван нежелан ефект) за ембрионална токсичност са определени като 200 mg/kg (при плъхове) и 150 mg/kg (при зайци).
- Пери-и постнатална токсичност: Няма влияние върху поколения F0 и F1.
  Механистични проучвания (други токсикологични проучвания) потвърждават, че при употребата на Пиаскледин при плъхове черният дроб е основният засегнат орган, като поне частично въздействието е от неосапунващи се вещества от маслото на авокадо. Стойността на NOAEL е 10 mg/kg/ден при неосапунващите се вещества от масло на авокадо.
- Аналитичните изследвания водят до заключението, че Пиаскледин не съдържа алергенни протеини от соя в нива, които могат да бъдат установени.

Проучванията с Пиаскледин не показват мутагенни или генотоксични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен
Бутилхидрокситолуен
желатин, полисорбат 80, титанов диоксид (E171), еритрозин (E127), железен оксид, жълт (E172).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение
.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Кутии с един или два топлинно формирани PVC/алуминиви блистера, съдържащи 15 и 30 капсули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires Expanscience
1 place des Saisons
92048 Paris La Défense Cedex
Франция
Тел.: +33(0)1 43 34 60 00
Факс: +33(0)1 43 34 61 06

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030561

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.08.2003 г.
Дата на последно подновяване: 25.11.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на www.bda.bg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ