



## INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

### **PIASCLEDINE® 300**

Persea gratissima, Glycine max  
Cápsulas 100 mg/200 mg

#### **1.-Denominación distintiva**

PIASCLEDINE® 300

#### **2.-Denominación genérica**

Persea gratissima (aguacate)  
Glycine max (soya)

#### **3.-Forma Farmacéutica y Formulación**

Cápsula

Cada cápsula contiene:

Insaponificables de aceite de aguacate (*Persea gratissima*) 100mg

Insaponificables de aceite de soya (*Glycine max*) 200mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, butilhidroxitolueno, gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), polisorbato 80, eritrosina (E 127).

#### **4.-Indicaciones terapéuticas**

PIASCLEDINE® 300 está indicado como tratamiento sintomático de acción lenta de la Osteoartritis de rodilla.

PIASCLEDINE® 300 está indicado en adultos.

#### **5.-Farmacocinética y farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes anti-inflamatorios y antireumatoideos, no esteroideos

Código de ATC: M01AX26.

PIASCLEDINE® 300 pertenece a un grupo de medicamentos descritos como fármacos sintomáticos de acción lenta en artrosis (SYSADOA, según sus siglas en inglés).

#### **Mecanismo de acción:**

El mecanismo de acción de las sustancias activas de PIASCLEDINE® se ha evaluado mediante estudios in vitro e in vivo en osteoartritis que evidenciaron las siguientes propiedades farmacológicas principales:

1) Efectos directos e indirectos para promover la síntesis de macromoléculas de la matriz extracelular del cartílago (vía anabólica):

- aumento de la síntesis de proteoglicanos tanto por los condrocitos articulares normales como por los de la artrosis, especialmente los de alto peso molecular, con una calidad similar a la de los proteoglicanos fisiológicos,
- estimulación de la síntesis y acumulación de aggrecanos (principales proteoglicanos del cartílago) en los condrocitos de la artrosis
- estimulación de la producción de colágeno de tipo II por los sinoviocitos y los condrocitos articulares,



- prevención del efecto inhibidor de los osteoblastos subcondrales osteoartríticos sobre la síntesis de agregan y de colágeno de tipo II por los condrocitos, en un modelo de co-cultivo,
- estimulación de la expresión de factores como TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2.

2) Efectos para limitar la degradación de los componentes de la matriz extracelular del cartílago (vía catabólica):

- inhibición de la degradación de los proteoglicanos,
- bloqueo de los efectos inhibidores de la IL-1 $\beta$  sobre la producción de colágeno y de agregano,
- inhibición del efecto estimulador de la IL-1 $\beta$  sobre la actividad colagenolítica de las células sinoviales y los condrocitos,
- inhibición de la síntesis y la actividad de la colagenasa (MMP-13) y la estromelina (MMP-3) inducidas por la IL-1 $\beta$  en los condrocitos,
- reducción de la producción de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8, así como de la sobreproducción de PGE2 inducida por la IL-1 $\beta$ ,
- estimulación de la expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1).

Todos estos efectos explican un posible efecto beneficioso de PIASCLEDINE® 300 en la reparación y protección de los componentes de la matriz extracelular del cartílago.

### ***Eficacia y seguridad clínica***

La eficacia de PIASCLEDINE® 300 en la artrosis de rodilla se ha evaluado en cuatro estudios aleatorizados a doble ciego (dos frente a placebo, uno frente a condroitina sulfato y uno frente a diacereína). En estos estudios participaron 933 pacientes con osteoartritis de rodilla, 511 de los cuales fueron tratados con PIASCLEDINE®.

En un estudio aleatorizado controlado con placebo en 260 pacientes, PIASCLEDINE® permitió una reducción estadísticamente significativa del consumo de AINE (efecto ahorrador de AINE), una mayor mejoría del dolor osteoartrítico y de la puntuación algo-funcional.

En un estudio controlado aleatorizado frente a placebo en 182 pacientes, la administración de PIASCLEDINE® no mostró eficacia adicional sobre el dolor al movimiento, el dolor en reposo o el índice de Lequesne en la población global, mientras que en la población por protocolo se demostró una eficacia adicional sobre todos los parámetros.

En dos estudios controlados aleatorizados frente a condroitina sulfato 400 mg tid realizados en 363 pacientes y frente a diacereína 50 mg bid en 128 pacientes, PIASCLEDINE® demostró ser al menos tan eficaz como ambos comparadores en parámetros algo-funcionales.

PIASCLEDINE® mostró una eficacia que se retrasó aproximadamente 2 meses y luego se mantuvo plenamente a lo largo de la duración del tratamiento del estudio (de 3 a 6 meses). La eficacia puede persistir de 1 a 2 meses tras la interrupción del tratamiento.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

PIASCLEDINE® 300 es un extracto compuesto por multitud de entidades derivadas de la soya y el aguacate, para las que no se dispone de un método analítico validado. Por tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos.

### ***Datos preclínicos de seguridad***

Las propiedades toxicológicas generales de PIASCLEDINE® 300 fueron estudiadas en diferentes especies animales, tales como roedores, conejos y perros, en condiciones de dosis única y dosis repetida.

Los estudios de toxicidad de dosis única mostraron una baja toxicidad de PIASCLEDINE® 300, no se pudo calcular DL50 debido a la falta de mortalidad para dosis de hasta 8 000 mg/kg en ratones.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas (6 meses) en ratas y perros, la seguridad general de PIASCLEDINE® 300 fue satisfactoria; sin embargo, el hígado y la tiroides fueron considerados como órganos diana. Se observaron anormalidades histopatológicas y de laboratorio moderadas en hígado y tiroides en los grupos de dosis media y alta, más pronunciadas en perros que en ratas. En ambas especies, la dosis baja de PIASCLEDINE® 300 (30 - 50 mg/kg, dependiendo de la especie) se asoció con toxicidad mínima.



PIASCLEDINE® 300 no es un inductor metabólico en la rata.

Se realizaron una serie de estudios de reprotoxicidad con PIASCLEDINE® 300.

-Fertilidad:

- o Ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho
- o En ratas hembra, a 750 mg/kg/día, se notificaron algunos resultados adversos sobre la implantación y/o la supervivencia muy temprana de los embriones.

- Embriotoxicidad: en ratas y conejos se notificaron ligeras modificaciones esqueléticas a dosis elevadas (750 mg/kg y 500 mg/kg, respectivamente). Las observaciones esqueléticas en conejos a 50 y 150 mg/kg no estaban relacionadas con la dosis y eran difíciles de interpretar en relación con el tratamiento. Un estudio confirmatorio realizado en conejo para aclarar esas anomalías no reveló ninguna modificación esquelética relevante. A 500 mg/kg, el tratamiento con PIASCLEDINE® 300 aumentó el número de pérdidas post-implantación. En conjunto, los valores NOAEL de embriotoxicidad se establecieron en 200 mg/kg (rata) y 150 mg/kg (conejo).

- Toxicidad peri y postnatal: Ningún efecto sobre las generaciones F0 y F1.

Los estudios mecanísticos (otros estudios toxicológicos) confirmaron que en las ratas el hígado era un órgano blanco para PIASCLEDINE® 300, al menos en parte a través de su fracción insaponificable de aguacate. El NOAEL fue de 10 mg/kg/día para la fracción insaponificable del aguacate.

Los estudios realizados con PIASCLEDINE® 300 no mostraron efectos mutagénicos ni genotóxicos.

## **6.-Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

## **7.-Precauciones generales**

Durante el período posterior a la comercialización, se notificaron reacciones adversas como citólisis hepática, colestasis, ictericia y aumento de las transaminasas (ver sección 8). Por lo tanto, esta información debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con PIASCLEDINE® 300 en pacientes con antecedentes médicos o que padezcan trastornos hepáticos o biliares o que presenten cualquier afección médica que pueda aumentar el riesgo de colestasis o lesión hepática. PIASCLEDINE® 300 debe suspenderse en caso de síntomas biológicos o clínicos de lesión hepática o biliar.

Durante el desarrollo clínico del producto se notificaron reacciones de hipersensibilidad, así como erupción cutánea, urticaria, dermatitis (ver sección 8). Los pacientes deben ser advertidos de los signos y/o síntomas que sugieran una reacción alérgica y deben interrumpir el tratamiento y consultar a su médico a la primera aparición de una reacción cutánea o signos de hipersensibilidad.

Se han reportado pocos casos de trombocitopenia con PIASCLEDINE® 300, incluyendo uno durante el desarrollo clínico. PIASCLEDINE® 300 debe suspenderse en caso de síntomas indicativos de trastornos de la coagulación (por ejemplo, petequia, púrpura).

### *Población pediátrica*

En ausencia de datos de eficacia o seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años, no se recomienda el uso de PIASCLEDINE® 300 en esta población.

### *Insuficiencia renal*

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación.



#### *Deterioro hepático*

No se dispone de datos en pacientes con deterioro hepático grave preexistente. Por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación. En caso de empeoramiento de la insuficiencia hepática o biliar tras el inicio de PIASCLEDINE® 300, debe interrumpirse el tratamiento con PIASCLEDINE® 300.

#### *Ancianos*

No es necesario ajustar la dosis en ancianos. En los estudios clínicos realizados con PIASCLEDINE® 300 la edad media de la población fue superior a 60 años, con una proporción significativa de pacientes mayores de 65 años.

### **8.-Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos clínicos sobre el uso de PIASCLEDINE® 300 en mujeres embarazadas. Debe evitarse el uso de PIASCLEDINE® 300 durante el embarazo.

#### Lactancia materna

No hay datos clínicos sobre el uso de PIASCLEDINE® 300 en mujeres lactantes y se desconoce si PIASCLEDINE® 300 o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, PIASCLEDINE® 300 no debe utilizarse durante la lactancia.

### **9.-Reacciones secundarias y adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad:**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con PIASCLEDINE® 300 mg están relacionadas con trastornos gastrointestinal que ocurren aproximadamente el 3% de los pacientes. La diarrea, el dolor abdominal, la dispepsia, la distensión abdominal y las náuseas pueden ocurrir entre el 0,4 y el 1,1% de los pacientes. Estas reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada y no fueron graves.

#### **Lista tabulada de reacciones adversas:**

Durante los ensayos clínicos y los ensayos controlados con placebo / comparador activo que incluyen 1 310 pacientes tratados con PIASCLEDINE® 300 (incluidos 1174 pacientes tratados con PIASCLEDINE® 300 una vez al día) y/o las reacciones adversas notificadas desde la comercialización se enumeran en la siguiente tabla.

Resumen tabulado de reacciones adversas al medicamento por sistema corporal, frecuencia: [Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas graves se presentan primero:

| Sistemas órganos                                 | Frecuencia      | Reacciones adversas                                                                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hematológicos y del sistema linfático | Raro            | Trombocitopenia                                                                     |
| Trastornos del sistema inmune                    | Poco frecuentes | Hipersensibilidad (*)                                                               |
| Trastornos del sistema nervioso                  | Poco frecuentes | Cefalea                                                                             |
| Trastornos gastrointestinales                    | Frecuente       | Diarrea                                                                             |
|                                                  | Poco frecuente  | Dispepsia, disgeusia (\$), náuseas, dolor abdominal, decoloración de las heces (**) |
|                                                  | Raro            | Enteritis, vómitos eructos, sequedad en la boca.                                    |



|                                                              |                |                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hepato biliares (#)<br>(**)                       | Poco frecuente | Citólisis hepática, colestasis, ictericia, aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y la gamma-glutamyl transpeptidasa. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                | Raro           | Erupción cutánea tóxica (*), eccema (*)                                                                                                  |
| Trastornos del riñón y del tracto urinario                   | Poco frecuente | Cromaturia (**)                                                                                                                          |
|                                                              | Raro           | Nefrolitiasis                                                                                                                            |
| Trastornos del aparato reproductor y de los tejidos (#)      | Poco frecuente | Dolor en los senos, hinchazón de las mamas, metrorragia.                                                                                 |
| Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio | Poco frecuente | Estados de astenia                                                                                                                       |
| Investigaciones                                              | Raro           | Aumento de la presión arterial (***)                                                                                                     |

(\$) La cápsula debe tomarse en medio de una comida para evitar alteraciones del gusto.

(#) Estas reacciones adversas se han informado después de la comercialización. Dado que estas reacciones no se informaron en ensayos clínicos que incluyeron 1310 pacientes expuestos a PIASCLEDINE® 300 mg, se consideran poco frecuentes.

#### Descripción de algunos efectos secundarios.

(\*) La ingesta de PIASCLEDINE® 300 puede en algunos casos conducir a hipersensibilidad, como reacciones alérgicas sistémicas, es decir, aparición aguda de una enfermedad con afectación de la piel (prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea), tejido mucoso o ambos, tos, síntomas gastrointestinales persistentes o presión arterial reducida y/o síntomas asociados. Véase la sección 7.

(\*\*) Los signos de trastornos hepáticos como dolor abdominal asociado con náuseas, decoloración de las heces, cromaturia y/o ictericia pueden ocurrir con el tratamiento con PIASCLEDINE® 300. Véase la sección 7.

(\*\*\*) Los signos y síntomas sugestivos de aumento de la presión arterial (es decir, cefalea, trastornos auditivos, eritema) pueden ocurrir con el tratamiento con PIASCLEDINE® 300.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este instructivo.

Puede reportar directamente las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

Mediante el reporte de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 10.-Interacciones medicamentosas y de otro género

PIASCLEDINE® 300 debe tomarse con precaución en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes debido al riesgo potencial de trastornos de la coagulación.

#### 11.-Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

Se han notificado los siguientes cambios en resultados de laboratorio relacionadas a pruebas hepáticas aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y gamma-glutamyl-transpeptidasa. Estas alteraciones de laboratorio no fueron reportadas durante los ensayos clínicos con 1174 pacientes expuestos a PIASCLEDINE® 300, por tal razón su frecuencia se estima como poco común.



## **12.-Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**

Piascledine® 300 no presenta efectos embriotóxicos ni teratógenos a dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg/día en ratón y conejo, pero existen ligeras modificaciones en el esqueleto de conejo a dosis de 500 mg/kg. No hay efectos adversos reportados sobre la fertilidad.

### Fertilidad

Se han mostrado signos de toxicidad para la reproducción en animales que reciben altas dosis de PIASCLEDINE® 300. No hay datos clínicos para evaluar el efecto de PIASCLEDINE® 300 sobre la fertilidad humana. No se recomienda el uso de PIASCLEDINE® 300 en mujeres en edad fértil sin anticoncepción.

## **13.-Dosis y Vía de administración**

Vía oral: 1 cápsula al día con los alimentos

La cápsula debe tragarse entera, sin masticar, con un vaso de agua.

No debe superarse esta dosis diaria. El aumento de la dosis en los ensayos clínicos no produjo un mayor beneficio clínico. La duración recomendada del tratamiento es de 3 a 6 meses, con una eficacia retardada de aproximadamente 2 meses. El efecto puede persistir de 1 a 2 meses tras la interrupción del tratamiento.

## **14.-Manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental**

La sobredosis (ingesta de más de 1 cápsula al día) puede inducir o exacerbar trastornos gastrointestinales y/o hepáticos. Tales trastornos, si se producen, pueden tratarse sintómicamente y debe reconsiderarse el tratamiento con PIASCLEDINE® 300.

## **15.-Presentaciones**

Caja con 15, 30 ó 60 cápsulas en envase de burbuja

## **16.-Recomendaciones de almacenamiento**

Consérvese a no más de 30°C.

Manténgase la caja bien cerrada.

## **17.-Leyendas de protección**

Literatura exclusiva para médicos.

No se use durante el embarazo y lactancia.

Su venta requiere receta médica.

Manténgase bien cerrada la caja.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

## **18.- Nombre del Laboratorio y Dirección**

Hecho en Francia por:

**Laboratoires Expanscience**

Rue des Quatre Filles

28230 Epernon, Francia.



Importado y Distribuido por:

**Laboratorios Expanscience México, S.A. de C.V.**

Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 6, interior 10

Colonia. Rancho San Isidro, C.P. 54740

Cuautitlán Izcalli, México, México.

Representante Legal:

**Laboratorios Expanscience México, S.A. de C.V.**

Boulevard Miguel de Cervantes Saavedra No.233 Piso 11

Col. Granada, Miguel Hidalgo, C.P. 11520

Ciudad de México, México

**19.-Número de Registro de medicamento**

Reg. No. 032P2002 SSA IV