

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PALIN 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 200 mg kwasu pipemidynowego (*Acidum pipemidicum*).

Substancje pomocnicze: żółcień chinolinowa, czern brylantowa, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na kwas pipemidynowy:

- ostre i przewlekłe zakażenia dolnych dróg moczowych,
- zapobieganie nawracającym zakażeniom dolnych dróg moczowych,
- zakażenia pochwy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosowana dawka u dorosłych wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Leczenie trwa zazwyczaj 10 dni, ale może być przedłużone w zależności od przebiegu choroby.

W badaniach klinicznych kwas pipemidynowy stosowany był w zapobieganiu nawracającym zakażeniom dolnych dróg moczowych przez okres do 6 miesięcy. W trakcie leczenia należy pić dużo płynów w celu zwiększenia diurezy (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z niewielkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki. Przy klirensie kreatyniny < 20 ml/min lek nie osiąga stężenia terapeutycznego w moczu.

Ze względu na to, że kwas pipemidynowy wydalany jest głównie przez nerki, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek:

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Stosowanie u dzieci:

Stosowanie produktu leczniczego PALIN u dzieci jest przeciwwskazane.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego PALIN jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z nadwrażliwością na kwas pipemidynowy lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- u których stosowanie antybiotyku z grupy chinolonów wywołało w przeszłości reakcję alergiczną,
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrastania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Podczas leczenia należy pić dużo płynów (patrz punkt 5.2).
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) dawkę leku należy zmniejszyć ze względu na możliwość kumulacji w organizmie (patrz punkt 4.2). Pacjentów tych należy uważnie kontrolować.
- W bardzo rzadkich przypadkach produkt leczniczy może wywoływać drgawki, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz innymi schorzeniami neurologicznymi, w których próg drgawkowy jest obniżony.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów w wieku powyżej 70 lat ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w tej grupie wiekowej.
- Podczas leczenia kwasem pipemidynowym należy unikać ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fotouczuleniowej.
- W badaniach *in vitro* obserwowano porfirogenne działanie kwasu pipemidynowego. Pacjenci z porfirią muszą być uważnie kontrolowani podczas leczenia ze względu na ryzyko przyspieszenia przełomu ostrej porfirii.
- Produkt leczniczy PALIN należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedoborem enzymu glukozo-6-fosfatazy, ponieważ chinolony mogą przyspieszać ostry przełom hemolityczny.
- Kapsułki PALIN zawierają barwnik czerń brylantową PN (E151), który może wywoływać reakcje typu alergicznego, w tym astmę. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest większe u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Teofilina

Jednoczesne stosowanie z kwasem pipemidynowym powoduje wydłużenie okresu półtrwania teofiliny, zmniejszenie jej klirensu i zwiększenie stężenia w surowicy o 40 - 80%. Z tego względu u pacjentów przyjmujących obydwa leki należy częściej oznaczać stężenie teofiliny w surowicy.

Kofeina

Wszystkie antybiotyki chinolowe powodują zwiększenie stężenia kofeiny w surowicy.

Środki zobojętniające (zawierające glin, magnez i wapń) i sukralfat

Wymienione leki znacznie zmniejszają wchłanianie chinolonów, dlatego nie należy ich stosować jednocześnie z produktem leczniczym PALIN. Zaleca się zachowanie 2 do 3 godzin przerwy między podaniem obydwu leków.

Opisanego działania nie stwierdzono podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną i ranitydyną.

Warfaryna

Jednoczesne stosowanie niektórych chinolonów potęguje działanie przeciwzakrzepowe warfaryny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Stosowanie jednocześnie z chinolonami zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

W badaniach klinicznych nie wykazano działania teratogennego. Jednak ze względu na brak odpowiednich kontrolowanych badań u ludzi nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Kwas pipemidynowy jest wydzielany w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

U niektórych pacjentów produkt PALIN może wywołać zawroty głowy i zaburzenia widzenia. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy podejmować prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Produkt PALIN jest na ogół dobrze tolerowany. Działania niepożądane są przeważnie łagodne i przemijające, i nie wymagają zaprzestania leczenia. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych wynosi do 15%. Najczęściej są to łagodne do umiarkowanych, przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występują u 3 do 13% pacjentów.

W przypadku wystąpienia objawów reakcji nadwrażliwości, wstrząsu anafilaktycznego, toksycznego martwiczego oddzielania naskórka lub drgawek leczenie należy natychmiast przerwać.

Możliwe jest wystąpienie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko może występować eozynofilia. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzano przemijającą trombocytopenię.

U pacjentów z niedoborem glukozy-6-fosfatazy może wystąpić niedokrwistość hemolityczna (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Depresja, splątanie, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko opisywano drżenie, zaburzenia snu, a w ciężkich przypadkach również drgawki.

Zaburzenia okulistyczne

Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko mogą wystąpić zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Brak łaknienia, ból w nadbrzuszu, zgaga, nudności, wymioty, wzdęcie lub bóle brzucha, biegunka lub zaparcie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje nadwrażliwości w postaci wysypki skórnej, łagodnej pokrzywki, nadwrażliwości na światło lub toksycznego martwiczego oddzielania naskórka. Reakcje skórne są przemijające. Opisywano również występowanie reakcji anafilaktycznych. Możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość z innymi chinolonami.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniach na młodych zwierzętach obserwowano rozwój choroby stawów. Ostra choroba stawów i zapalenie ścięgna występowały również bardzo rzadko podczas leczenia dzieci innymi chinolonami (np. kwasem nalidyksowym, ciprofloksacyną).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu PALIN może wywołać objawy, wymienione jako działania niepożądane. Możliwe jest wystąpienie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, bólu głowy, dezorientacji, drżenia i drgawek. Jeśli pacjent zażył dużą ilość leku i jest przytomny należy wywołać u niego wymioty, wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Kwas pipemidynowy można usunąć z organizmu metodą hemodializy (90% w ciągu 6 godzin). Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (w tym napad padaczki) należy leczyć objawowo (np. podając diazepam).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, chinolony.
Kod ATC: J01MB04

Kwas pipemidynowy jest syntetycznym chemioterapeutykiem z grupy chinolonów I generacji, stosowanym w leczeniu zakażeń układu moczowego. Wywiera działanie bakteriobójcze poprzez inaktywację enzymu gyrazy DNA (bakteryjna topoisomeraza) i blokowanie biosyntezy kwasów nukleinowych.

Mechanizm oporności polega na zmianie sekwencji aminokwasów w podjednostce A gyrazy bakteryjnej na skutek mutacji, zaburzeniu barier przepuszczalności ściany komórkowej dla chinolonów lub czynnym usuwaniu leku na zasadzie pompy.

Kwas pipemidynowy wykazuje całkowitą oporność krzyżową z chinolonami I i II generacji i częściową z chinolonami III generacji. Wykazuje synergizm z amonoglikozydami.

Zakres działania przeciwbakteryjnego kwasu pipemidynowego obejmuje przede wszystkim bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza z rodzaju *Enterobacteriaceae*. Wykazuje działanie bakteriobójcze wobec większości szczepów bakteryjnych *Proteus sp.* (umiarkowana skuteczność wobec *Proteus mirabilis*), *Escherichia coli*, *Citrobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii* i *Serratia sp.* Kwas pipemidynowy wykazuje umiarkowaną skuteczność wobec *Klebsiella sp.*, *Alcaligenes sp.*, *Acinetobacter sp.* i *Providencia stuartii*, *Pseudomonas sp.* Niedostateczną aktywność wykazuje wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, zwłaszcza z rodzaju *Streptococcus* oraz bakterii beztlenowych.

Nie wykazuje aktywności wobec *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium marinum*.

W czasie leczenia dochodzi do selekcji szczepów opornych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas pipemidynowy podany doustnie wchłania się bardzo szybko, a jego dostępność biologiczna wynosi 90%. Największe stężenie w surowicy uzyskuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu i wynosi ono dla dawki 400 mg 3,5 mg/l. Lek wiąże się z białkami osocza w 15 do 40%. Okres biologicznego półtrwania kwasu pipemidynowego wynosi 3,5 godziny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji leku wynosi 1,7 l/kg. Po podaniu doustnym kwas pipemidynowy osiąga małe stężenie w surowicy i duże stężenie w moczu. Z tego względu lek stosowany jest jedynie w leczeniu zakażeń układu moczowego. Kwas pipemidynowy podany w dawce 500 mg uzyskiwał po upływie 2 do 6 godzin stężenie w moczu 1116 mg/l. Stężenie powyżej 100 mg/l utrzymywało się do 12 godzin po podaniu, a w przypadku dawki 1000 mg – do 24 godzin po podaniu leku. Kwas pipemidynowy wykazuje dobrą penetrację do tkanek, w których osiąga stężenia równe lub nawet większe niż w surowicy. Stężenie w ślinie stanowi 1/3 stężenia w surowicy. Lek przenika przez łożysko (stężenia osiągnięte w płynie owodniowym wynoszą 2 do 7 mg/l) i w małych ilościach do

mleka matki. Po podaniu leku w zwykle zalecanych dawkach stężenie w żółci wynosi 5 do 7 mg/l, a w nerkach 31,8 mg/l. Kwas pipemidynowy nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Metabolizm

Kwas pipemidynowy metabolizowany jest w niewielkim zakresie. Trzy metabolity kwasu pipemidynowego (kwas formylopipemidynowy, kwas acetylopipemidynowy i kwas oksypipemidynowy) mają podobny zakres działania przeciwbakteryjnego, ale aktywność stanowi 10% - 30% aktywności preparatu macierzystego.

Wydalanie

Kwas pipemidynowy wydalany jest głównie przez nerki (w większości w postaci czynnej), w mniejszym stopniu również z żółcią. Stężenie w moczu jest większe przy zwiększonej diurezie. Po podaniu doustnym 50% - 85% dawki leku wydalą się w ciągu pierwszych 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

U myszy wartości LD₅₀ po podaniu doustnym wynosiły 5 g/kg mc. u samców oraz 6 g/kg mc. u samic, a po podaniu dożylnym wartość LD₅₀ była większa niż 1 g/kg mc. Toksyczność po podaniu jednorazowym dla wszystkich trzech metabolitów była mała (LD₅₀ po podaniu doustnym > 5 g/kg mc., po podaniu dożylnym > 0,5 g/kg mc.).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach na szczurach i psach nie wykazano istotnych zmian parametrów patologicznych, hematologicznych i biochemicznych. U szczurów po jednostronnej nefrektomii stwierdzono niewielkie zwiększenie stężenia mocznika w surowicy.

U 7-dniowych myszy podanie kwasu pipemidynowego w dużych dawkach powodowało w ciągu 2 do 7 dni kulawość. W badaniu histopatologicznym stawów (kolanowych, łokciowych, stawów grzbietu i poduszki stopy) wykazano zmniejszenie liczby chondrocytów, zwyrodnienie macierzy i nadżerki chrząstek stawowych. U myszy, u których ekspozycja na działanie leku wynosiła 14 dni, częstość występowania zmian artropatycznych była mniejsza niż po ekspozycji trwającej 7 dni. Może to wskazywać na odwracalność zmian. Dane te są zgodne z danymi dotyczącymi artropatii indukowanej przez inne chinolony.

Teratogenność

W badaniach na noworodkach myszy, królików i szczurów nie stwierdzono istotnego działania embriotoksycznego. Kwas pipemidynowy nie miał wpływu na wzrost nawet wtedy, gdy był podawany w dawkach większych od 2 do 25 razy od dawek terapeutycznych. Należy uwzględnić możliwość rozwoju artropatii.

Mutagenność

W badaniach u szczurów wykazano, że zniszczenie DNA przez kwas pipemidynowy spowodowane jest przez stabilny związek pośredni, wytwarzany prawdopodobnie w wątrobie i przekształcany do postaci finalnej w tkankach pozawątrobowych. Potwierdza to obserwacja, że mutacje stwierdzano jedynie po doustnym podaniu kwasu pipemidynowego, natomiast nie wykazywano ich po podaniu miejscowym. Nie stwierdzono związku pomiędzy dawką leku a liczbą mutacji. W badaniach na szczepie hisG48 bakterii *Salmonella typhimurium* wykazano, że kwas pipemidynowy generuje powstawanie wolnych rodników tlenowych.

Rakotwórczość

Kwas pipemidynowy odwracalnie hamuje wzrost komórek myszy transformowanych metylocholanem w płynnym agarze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia kukurydziana
Żelatyna
Skład otoczki:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Błękit patentowy (E 131)
Czerń brylantowa (E 151)
Substancje konserwujące:
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.
20 kapsulek twardych (2 blistry po 10 szt.).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1729

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.05.1999 r./16.03.2004 r./04.08.2004 r./27.05.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**