

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palin, 200 mg, kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna kapsułka zawiera 0,349 mg żółcieni chinolinowej (E 104), 0,004 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) i 0,029 mg czerni brylantowej BN (E 151).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

## 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 lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min) nie ma potrzeby zmiany dawki. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min, kwas pipemidynowy 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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Reakcja alergiczna w wywiadzie po zastosowaniu jakiegokolwiek antybiotyku z grupy chinolonów.

Dzieci i młodzież w okresie wzrastania.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia należy pić odpowiednio dużo płynów, w celu zapewnienia bardziej skutecznego leczenia (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z jawną niewyrównaną lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć ze względu na możliwość kumulacji w organizmie (patrz punkt 4.2). Pacjentów tych należy uważnie kontrolować.

Bardzo rzadko kwas pipemidynowy może wywoływać drgawki, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz innymi schorzeniami neurologicznymi, w których próg drgawkowy jest obniżony. Należy również zachować ostrożność u pacjentów w wieku powyżej 70 lat ze względu na zwiększoną częstość takich działań niepożądanych w tej grupie wiekowej.

Podczas leczenia kwasem pipemidynowym należy unikać narażenia na działanie światła słonecznego i promieniowania UV ze względu na ryzyko reakcji fotouczuleniowej.

W badaniach *in vitro* obserwowano porfiryngenne działanie kwasu pipemidynowego. Pacjentów z porfirią należy uważnie kontrolować podczas leczenia ze względu na ryzyko przyspieszenia przełomu ostrej porfirii. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, gdyż chinolony mogą przyspieszać ostry przełom hemolityczny.

Kapsułki Palin zawierają barwniki: czerń brylantową BN (E 151), żółcień chinolinową (E 104) oraz żółcień pomarańczową (E 110), mogące wywoływać reakcje alergiczne. Ryzyko takich reakcji jest większe u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 oba leki należy częściej oznaczać stężenie teofiliny w surowicy.

#### Kofeina

Wszystkie antybiotyki chinolowe powodują zwiększenie stężenia kofeiny w surowicy. Kwas pipemidynowy zwiększa to stężenie od 2- do 4-krotnie.

#### Leki zobojętniające (zawierające glin, magnez i wapń) i sukralfat

Leki te znacznie zmniejszają wchłanianie chinolonów, dlatego nie należy ich stosować jednocześnie z kwasem pipemidynowym. Zaleca się zachowanie 2 do 3 godzin przerwy między podaniem obu leków. Takiego działania nie stwierdzono jednak podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną i ranitydyną.

#### Warfaryna

Jednoczesne stosowanie niektórych chinolonów nasila działanie przeciwzakrzepowe warfaryny.

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Stosowanie jednocześnie z chinolonami zwiększa ryzyko drgawek.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania kwasu pipemidynowego u kobiet w ciąży. Dane uzyskane od ograniczonej liczby kobiet przyjmujących w czasie ciąży kwas pipemidynowy, nie wykazały niepożądanego wpływu tego leku na przebieg ciąży czy zdrowie płodu lub noworodka. Dotychczas nie ma innych odpowiednich danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania w odniesieniu do ciąży, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Kwas pipemidynowy stosowany w zalecanych dawkach leczniczych u kobiet karmiących piersią przenika do mleka kobiecego w ilościach, które mogą mieć wpływ na karmione dziecko. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu pipemidynowego na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kwas pipemidynowy może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż u niektórych pacjentów może wywołać zawroty głowy i zaburzenia widzenia. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Kwas pipemidynowy jest na ogół dobrze tolerowany. Działania niepożądane są przeważnie lekkie i przemijają bez konieczności odstawienia leku. Ogólna częstość działań niepożądanych wynosi do 15%. Najczęściej są to lekkie do umiarkowanych, przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występują u 3% do 13% pacjentów.

Jeśli wystąpią objawy reakcji nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka lub drgawki, leczenie należy natychmiast przerwać.

Niżej wymieniono działania niepożądane, których związek ze stosowanym leczeniem jest co najmniej możliwy. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości, zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Częstości określono następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: eozynofilia.

Częstość nieznana: przemijająca małopłytkowość (u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek), niedokrwistość hemolityczna (u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: depresja, splątanie, omamy.

Notowano pojedyncze przypadki pobudzenia i zaburzeń snu.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy.

Częstość nieznana: drżenie, zaburzenia czucia, długotrwałe drgawki związane z obrzękiem mózgu.

#### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: brak łaknienia, ból w nadbrzuszu, zgaga, nudności, wymioty, wzdęcie lub bóle brzucha, biegunka lub zaparcie.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej, łagodnej pokrzywki), nadwrażliwość na światło lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka.

Reakcje skórne są przemijające. Opisywano również występowanie reakcji anafilaktycznych. Możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość z innymi chinolonami.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ostra choroba stawów i zapalenie ścięgna.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie kwasu pipemidynowego 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 aktywny. Kwas pipemidynowy można usunąć z organizmu metodą hemodializy (90% w ciągu 6 godzin). Działania niepożądane na ośrodkowy układ nerwowy (w tym napad padaczki) należy leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Kwas pipemidynowy jest syntetycznym chemioterapeutykiem z grupy chinolonów I generacji, stosowanym w leczeniu zakażeń układu moczowego. Wywiera działanie bakteriobójcze przez inaktywację enzymu gyrazy DNA (bakteryjna topoizomeraza) 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 oraz częściową z chinolonami III generacji. Wykazuje synergizm z aminoglikozydami.

Zakres działania przeciwbakteryjnego kwasu pipemidynowego obejmuje przede wszystkim bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza z rodzaju *Enterobacteriaceae*. Działa bakteriobójczo na większość szczepów bakteryjnych *Proteus spp.* (umiarkowana skuteczność działania na *Proteus mirabilis*), *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii* i *Serratia spp.* Kwas pipemidynowy wykazuje umiarkowaną skuteczność działania na *Klebsiella spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Acinetobacter spp.* i *Providencia stuartii*, *Pseudomonas spp.*

Niedostateczne działanie wykazuje na ziarenkowce Gram-dodatnie, zwłaszcza z rodzaju *Streptococcus* oraz bakterie beztlenowe.

Nie działa na *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 dawki 400 mg i wynosi ono 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 wynoszące 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. Kwas pipemidynowy dobrze przenika do tkanek, w których osiąga stężenia równe lub nawet większe niż w surowicy. Stężenie w ślinie stanowi  $\frac{1}{3}$  stężenia w surowicy. Lek przenika przez łożysko (stężenia osiągnane 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 od 10 do 30% aktywności leku 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 wydalana się w ciągu pierwszych 24 godzin.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### Toksyczność po podaniu jednorazowym

U myszy wartości LD<sub>50</sub> po podaniu doustnym wynosiły 5 g/kg mc. u samców oraz 6 g/kg mc. u samic, a po podaniu dożylnym wartość LD<sub>50</sub> była większa niż 1 g/kg mc. Toksyczność po podaniu jednorazowym dla wszystkich trzech metabolitów była mała (LD<sub>50</sub> po podaniu doustnym >5g/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 kulawienie. W badaniu histopatologicznym stawów (kolanowych, łokciowych, stawów grzbietu i podszwy stopy) wykazano zmniejszenie liczby chondrocytów, zwyrodnienie macierzy i nadżerki chrząstek stawowych. U myszy narażonych na działanie leku przez 14 dni częstość zmian artropatycznych była mniejsza niż po narażeniu przez 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 od 2- do 25-krotnie większych od dawek terapeutycznych. Należy uwzględnić możliwość rozwoju artropatii.

### Genotoksyczność

W badaniach na szczurach 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 między 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 metylocholanrenem w płynnym agarze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### *Skład osłonki kapsułki*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żółcień chinolinowa (E 104)  
Żółcień pomarańczowa (E 110)  
Błękit patentowy V (E 131)  
Czerń brylantowa BN (E 151)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
20 kapsulek twardych.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1729

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.05.1999 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2014 r.

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