

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palin® 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 200 mg pipemidīnskābes (*Acidum pipemidicum*) (trihidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

Cietās kapsulas ar zaļu vāciņu un ziloņkaula krāsas korpusu. Saturs: dzeltenīgs, higroskopisks pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Palin® ir uroantiseptisks līdzeklis, kas indicēts šādu infekciju ārstēšanai, ko izraisījušas pret pipemidīnskābi jutīgas baktērijas:

- akūtas un hroniskas urīnceļu infekcijas; pagarinātai pielonefrīta terapijai (pacienti ar biežiem recidīviem)
- recidivējošs cistīts sievietēm

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem vidējā deva ir pa 400 mg 2 reizes dienā. Parasti terapija ilgst 10 dienas, tomēr, atkarīgi no slimības klīniskās gaitas, tā var būt arī ilgāka. Klīnisko pētījumu laikā recidivējošu urīnceļu apakšējās daļas infekciju profilaksei pipemidīnskābe ir lietota līdz 6 mēnešiem. Lai palielinātu izdalītā urīna daudzumu, pacientam terapijas laikā jādzer daudz šķidruma (skatīt apakšpunktu 5.2 „Farmakokinētiskās īpašības”).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Bērniem Palin® lietošana ir kontrindicēta.

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 0,5 ml/s vai vairāk) devas pielāgošana nav nepieciešama. Lai gan specifisku norādījumu par devām pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav, devu ieteicams samazināt, jo šo zāļu ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm.

4.3. Kontrindikācijas

Pipemidīnskābe ir kontrindicēta pacientiem ar paaugstinātu jutību pret pipemidīnskābi, hinoloniem vai kādu no zāļu preparāta sastāvdaļām. To

nedrīkst lietot pacienti ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss mazāks par 10 ml/min), smagu aknu mazspēju, tai skaitā aknu cirozi, porfīriju un centrālās nervu sistēmas slimībām (epilepsiju un neiroloģiskiem traucējumiem ar pazeminātu krampju sliekšni). Pipemidīnskābe ir kontraindicēta bērniem un pusaudžiem augšanas periodā.

Kontraindicēts pacientiem, kuriem anamnēzē ir cīpslu bojājumi sakarā ar hinolonu lietošanu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas laikā pacientiem jādzer daudz šķidruma.

Jāievēro piesardzība pacientiem pēc 70 gadu vecuma, jo veciem cilvēkiem biežāk rodas blakusparādības.

Iespējams tendināts gados vecākiem pacientiem, palielināts cīpslu plīsumu risks pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus, paasinājuma iespējamība pacientiem ar Myastenia gravis.

Ja parādās tendināta pazīmes, Palin® lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Pacienti jābrīdina, ka pipemidīnskābes terapijas laikā jāizvairās no tiešas saules gaismas un mākslīgā UV starojuma, jo ir iespējama fotosensibilizācija.

In vitro pētījumos pipemidīnskābei novēroja porfirogēnu efektu. Tādēļ pacienti ar porfīriju terapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo pieaug akūtas porfīriskas krīzes risks.

Var rasties rezistentu baktēriju un sēnīšu izraisīta superinfekcija. Pēc ilgstošas terapijas ar pipemidīnskābi var rasties pseidomembranozs kolīts.

Piesardzība jāievēro, arī ārstējot pacientus ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes deficītu, jo hinoloni var veicināt akūtu hemolītisku krīzi.

Svarīga informācija par kādu no Palin® palīgvielām

Palin® satur krāsvielas Melnais PN (E 151) un Saulrieta dzeltenais FCF (E 110), kas var izraisīt alerģiska tipa reakcijas, tostarp arī astmu. Alerģiskās reakcijas biežāk novēro pacientiem ar paaugstinātu jutību pret acetilsalicilskābi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot vienlaikus ar pipemidīnskābi, palielinās teofilīna eliminācijas pusperiods un attiecīgi samazinās klīrenss, tā koncentrācija serumā palielinās par 40 līdz 80%, tādēļ bieži jākontrolē teofilīna koncentrācija serumā.

Visas hinolonu grupas antibiotikas palielina kofeīna koncentrāciju serumā; pipemidīnskābe to palielina 2 – 4 reizes.

Antacīdi līdzekļi (alumīnija, magnija un kalcija preparāti) un sukralfāts ievērojami samazina pipemidīnskābes uzsūkšanos, tādēļ tos nedrīkst lietot vienlaikus ar pipemidīnskābi. Starp šo preparātu lietošanu jābūt 2-3 stundu intervālam.

Lietojot vienlaikus, Palin® var pastiprināt varfarīna, rifampicīna, cimetidīna un nesteroido pretiekaisuma līdzekļu darbību.

Kombinācijai ar aminoglikozīdiem ir sinerģiska baktericīda darbība.

Lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu pieaug nefrotoksicitātes risks.

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un hinolonu vienlaikus lietošana palielina krampju risku.

Mijiedarbība ar laboratoriskiem izmeklējumiem

Iespējama kļūdaini pozitīva reakcija, veicot urīna glikozes testu, tādēļ jāizmanto enzīmu testus.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Nav pierādīta pipemidīnskābes lietošanas drošība grūtniecības un zīdīšanas laikā, tādēļ Palin® nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes, kas zīda bērnus.

Pipemidīnskābes pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta teratogēna darbība. Tomēr nav pieejami dati par pipemidīnskābes lietošanas drošību grūtniecēm.

Pipemidīnskābe izdalās cilvēkam mātes pienā nelielā daudzumā, tādēļ Palin® lietošana sievietēm zīdīšanas laikā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Reiboņa un redzes traucējumu iespējamības dēļ šīs zāles var mazināt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pacienti Palin® panes labi un nevēlamās blakusparādības parasti nerada nepieciešamību pārtraukt terapiju. Preparāta lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Visu nevēlamo blakusparādību biežums ir aptuveni 15%. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir kuņģa–zarnu trakta traucējumi, ko novēro 3 - 13% gadījumu un kuras parasti ir vieglas vai vidēji smagas un pārejošas.

Ja pacientam parādās paaugstinātas jutības reakcijas, anafilaktiska šoka, toksiskas epidermas nekrolīzes vai krampju pazīmes, terapija nekavējoties jāpārtrauc.

Blakusparādību klasifikācija (pēc MeDRA) pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Nevēlamās blakusparādības atsevišķās orgānu sistēmās

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retos gadījumos var rasties eozinofīlija, bet gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir novērota atgriezeniska trombocitopēnija. Pacientiem ar glikozes 6-fosfātdehidrogenāzes deficītu ir iespējama hemolītiska anēmija (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Psihiskie traucējumi

Ir aprakstīts uzbudinājums, depresija, apjukums un halucinācijas.

Nervu sistēmas traucējumi

Nervu sistēmas traucējumus novēro reti. Ir aprakstīta trīce, kā arī miega un jušanas traucējumi, smagos gadījumos–krampji.

Acu bojājumi

Ir iespējami redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Retos gadījumos ir iespējams reibonis.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Šī ir visbiežāk novērotā Palin® lietošanas izraisītā nevēlamā blakusparādība, ko novēro 3 - 13% gadījumu un kas parasti nav smaga. Ir iespējama anoreksija, sāpes epigastrijā, grēmas, slikta dūša, vemšana, gāzu uzkrāšanās vai sāpes vēderā, caureja vai aizcietējums.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ir iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas, kuras var izpausties kā izsitumi uz ādas, viegla nieze, fotosensibilizācija vai toksiska epidermas nekrolīze. Ādas reakcijas ir atgriezeniskas. Ir aprakstītas arī anafilaktiskas reakcijas. Ir iespējama krustota paaugstināta jutība pret citām hinolonu grupas vielām.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērota artropātijas attīstība. Ārstējot bērnus ar citām hinolonu grupas vielām (piemēram, nalidīnskābi vai ciprofloksacīnu), ļoti retos gadījumos ir novērota akūta artropātija un tendinīts.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt simptomus, kas aprakstīti sadaļā par blakusparādībām. Var rasties slikta dūša, vemšana, reibonis, galvassāpes, apziņas traucējumi, trīce un krampji. Ja pacients ir pie samaņas, jāizraisa vemšana un pēc tam jāveic kuņģa skalošana un aktivētās ogles ievadīšana. Pipemidīnskābi var izvadīt hemodialīzes ceļā (90% 6 stundās).

Ja rodas centrālās nervu sistēmas blakusparādības (tai skaitā epilepsija), nepieciešama simptomātiska ārstēšana (diazepāms).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Urīnceļu antiseptiskie un pretmikrobu līdzekļi, hinolona atvasinājumi, pipemidīnskābe
ATĶ kods: J01MB04

Pipemidīnskābe ir antiseptisks hinolonu grupas līdzeklis urīnceļu slimību ārstēšanai. Hinolonu grupas vielas ir ļoti efektīvi antibiotiski līdzekļi ar plašu darbības spektru. Atkarīgi no koncentrācijas, ko pipemidīnskābe sasniedz infekcijas vietā, tai ir raksturīga bakteriostatiska vai baktericīda iedarbība. Tā nomāc baktēriju DNS topoizomerāzi II (to sauc arī par DNS girāzi), kas piedalās baktēriju DNS replikācijas, transkripcijas, atjaunošanas, rekombinācijas un transponēšanas procesos. Rezultātā sabrūk baktēriju DNS.

Pipemidīnskābes aktivitātes spektrs galvenokārt attiecas uz gramnegatīvajām baktērijām. Tā ir īpaši efektīva pret enterobaktērijām. Pipemidīnskābei ir raksturīga baktericīda iedarbība pret lielāko daļu *Proteus* sugu (efektivitāte pret *Proteus mirabilis* ir viduvēja), *Escherichia coli*, *Citrobacter* sugām, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii* un *Serratia* sugām.

Pipemidīnskābei ir raksturīga viduvēja efektivitāte pret *Klebsiella*, *Alcaligenes* un *Acinetobacter* sugām, kā arī *Providencia stuartii*.

Vielā nav aktīva pret *Pseudomonas* sugām, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium marinum* un grampozitīvajām baktērijām. Baktēriju rezistence pret pipemidīnskābi attīstās lēni.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pipemidīnskābe viegli absorbējas (93% vielas), un tās maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 1 - 2 stundas pēc ieņemšanas. Pēc 500 mg lielas pipemidīnskābes devas ieņemšanas serumā konstatētā vielas koncentrācija bija 4,4 mg/l. Pipemidīnskābes bioloģiskais pusperiods ir 3,1 stundas.

Izklīde

Pipemidīnskābes saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 30%, un tā ir atkarīga no vielas koncentrācijas serumā. Vielas izklīdes tilpums ir 1,7 l/kg. Pēc perorālas ieņemšanas

pipemidīnskābe serumā sasniedz nelielu, bet urīnā – ļoti augstu koncentrāciju. Tādēļ tā nav piemērota sistēmisku infekciju ārstēšanai, bet ļoti efektīva urīnceļu apakšējās daļas infekciju ārstēšanai. 2 - 6 stundas pēc 500 mg lielas pipemidīnskābes devas ieņemšanas urīnā konstatētā vielas koncentrācija bija 1116 mg/l un līdz pat 12 stundām pēc devas tā nesamazinājās zem 100 mg/l. Pēc 1000 mg lielas pipemidīnskābes devas ieņemšanas tās koncentrācija zem 100 mg/l nesamazinājās 24 stundas. Pipemidīnskābe sekmīgi iekļūst audos un šeit sasniegtā vielas koncentrācija ir vienāda vai lielāka par tās koncentrāciju serumā. Pēc parasto terapeitisko devu lietošanas pipemidīnskābes sasniegtā koncentrācija žultī ir 5 - 7 mg/l, bet nierēs – 31,8 mg/l. Izņēmums ir centrālā nervu sistēma, kur vielas koncentrācija ir niecīga. Siekalās sasniegtā pipemidīnskābes koncentrācija atbilst trešajai daļai no koncentrācijas serumā.

Pipemidīnskābe šķērso placentu (tās koncentrācija amniotiskajā šķidrumā ir 2 - 7 mg/l) un nelielā daudzumā izdalās arī mātes pienā.

Metabolisms

Metabolizējas tikai neliels daudzums pipemidīnskābes. Tās ekskrēcija notiek ar urīnu galvenokārt neizmainītā formā un tikai 6% vielas – metabolītu formā. Metabolītu (formilpipemidīnskābes, acetilpipemidīnskābes un oksopipemidīnskābes) aktivitātes spektrs ir līdzīgs pipemidīnskābes spektram, tomēr to aktivitāte ir 10 reizes vājāka.

Eliminācija

Pipemidīnskābes ekskrēcija galvenokārt notiek kopā ar urīnu – glomerulārās filtrācijas un tubulāras sekrēcijas ceļā. Jo intensīvāka ir diurēze, jo augstāka ir pipemidīnskābes koncentrācija urīnā. 50 - 85% perorāli ieņemtās devas ekskrēcija notiek pirmo 24 stundu laikā. Līdz 35% pipemidīnskābes izdalās ar izkārnījumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Parasti Palin® izraisa tikai dažas toksiskas parādības.

Akūtā toksicitāte

Pētījumos ar pelēm ir pierādīts, ka perorālas LD₅₀ lielums ir 5 g/kg tēviņiem un 6 g/kg mātītēm, bet intravenozas LD₅₀ lielums pārsniedz 1 g/kg. Visu 3 metabolītu akūtā toksicitāte ir zema (perorālas LD₅₀ lielums pārsniedz 5 g/kg, bet intravenozas LD₅₀ lielums pārsniedz 0,5 g/kg).

Atkārtotu devu toksicitāte

Pētījumos ar žurkām un suņiem nav konstatētas nozīmīgas patoloģiskas hematoloģiskas vai bioķīmisko parametru izmaiņas. Žurkām pēc vienas nieres izņemšanas ir novērota neliela urīnvielas koncentrācijas palielināšanās serumā.

7 dienas vecām pelēm klibošana tika novērota tikai pēc 2 - 7 dienas ilgas ļoti lielu pipemidīnskābes devu iedarbības. Locītavu (ceļgalu, elkoņu, un priekšķepu/pakaļķepu locītavu) histopatoloģisko izmeklējumu rezultāti norādīja uz hondrocītu zudumu, locītavu skrimšļu matricas deģenerāciju un erozijām. Pelēm, kuras preparāta iedarbībai bija pakļautas 14 dienas, artropātiskās izmaiņas novēroja retāk nekā pelēm, kuras preparāta iedarbībai bija pakļautas 7 dienas. Tas norāda uz iespēju, ka minētās izmaiņas ir atgriezeniskas. Šie dati atbilst informācijai par citu hinolonu grupas vielu izraisītu artropātiju.

Teratogenitāte

Pat tad, ja ievadītās pipemidīnskābes devas terapeitisko devu lielumu pārsniedza 2 - 25 reizes, jaundzimušajiem peļu, trušu un žurku mazuliem nozīmīga embriotoksiska iedarbība vai ietekme uz augšanu nav novērota. Ir jāuzsver iepriekš minētās artropātijas attīstības iespēja.

Mutagenitāte

Pētījumos ar žurkām ir pierādīts, ka stabils pipemidīnskābes starpprodukts, kas, iespējams, sintezējas aknās un par galīgo formu pārvēršas audos ārpus aknām, izraisa DNS bojājumus, jo mutācijas ir novērotas tikai pēc tam, kad pipemidīnskābe ir ievadīta perorāli, bet ne pēc lokālas tās lietošanas. Sakarība starp vielas devu un mutāciju skaitu nav konstatēta. Ar baktērijas *Salmonella typhimurium* celmu hisG48 veiktu pētījumu laikā ir pierādīts, ka pipemidīnskābe ģenerē brīvo skābekļa radikāļu veidošanos.

Kancerogenitāte

Pipemidīnskābe atgriezeniski novērš ar metilholantrēnu transformētu peļu šūnu augšanu mīkstajā agarā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Patentzilais V (E 131)

Melnais PN (E 151)

Hinolīndzeltenais (E 104)

Saulrieta dzeltenais FCF (E 110)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

200 mg kapsulas ir iesaiņotas Al/PVC blisterā un iepakotas kastītēs pa 20.

6.6 Īpaši norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

98-0283

9. REĢISTRĀCIJAS /ATJAUNOTAS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2009