SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pipegal®, 200 mg, kapsule, tvrde
INN: pipemidinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula, tvrda sadrži 200 mg pipemidinske kiseline, u obliku pipemidinske kiseline, trihidrata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Tvrde, neprovidne, želatinske kapsule N°1, mlečno belog tela i tamno zelene kape, punjene praškom žućkastobele do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pipegal je urinarni antiseptik namenjen za lečenje infekcija izazvanih mikroorganizmima koji su osetljivi na pipemidinsku kiselinu:
- akutne i hronične infekcije donjeg urinarnog trakta,
- prevencija ponavljanih infekcija donjeg urinarnog trakta.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučena doza za lečenje cistitisa, pijelonefritisa, uretritisa i pijelitisa kod odraslih je 800 mg dnevno. Pacijent uzima dve kapsule od 200 mg dva puta dnevno, ujutro i uveče, u razmaku od 12 sati. Lečenje uobičajeno traje između 5 do 10 dana i ne sme trajati duže od 4 nedelje. Lečenje nekomplikovanog cistitisa kod žena traje 3 dana.
U kliničkim studijama pipemidinska kiselina je korišćena za prevenciju ponovljenih infekcija donjeg urinarnog trakta i do 6 meseci. Profilaktička doza je 200 mg dnevno.
Kapsule je preporučljivo uzimati na pun želudac.Tokom terapije pacijenti bi trebalo da piju puno tečnosti čime se povećava količina izlučenog urina (videti odeljak 5.2). Kapsule treba uzimati sa tečnošću.

Posebne grupe pacijenata
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (kada je vrednost klirensa kreatinina30 mL/min(0,5 mL/s) ili veća) nije potrebno podešavanje doza.
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min (0,5 mL/s)), preporučuje se smanjenje doze (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre nije neophodno podešavanje doze.

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega nije neophodno podešavanje doze.

Deca
Upotreba Pipegal kapsula je kontraindikovana kod dece tokom perioda rasta (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Primena ovog leka je kontraindikovana kod:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu (pipemidinsku kiselinu) ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- pacijenata koji su imali alergijsku reakciju na bilo koje druge hinolone,
- dece i adolescenata tokom perioda rasta..

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti bi morali da unose dovoljnu količinu tečnosti tokom terapije kako bi se omogućilo što efikasnije lečenje (videti odeljak 5.2).
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min (0,5 mL/s)) dozu bi trebalo smanjiti zbog mogućnosti da se lek akumulira u telu (videti odeljak4.2) i stanje ovih pacijenata je neophodno pažljivo pratiti.
Veoma retko pipemidinska kiselina može izazvati pojavu konvulzija i zato je potrebno sa oprezom sprovoditi terapiju kod pacijenata sa epilepsijom i drugim neurološkim stanjima kod osoba koje imaju snižen prag za konvulzije. Oprez je takođe neophodan kod pacijenata starijih od 70 godina, jer je incidenca neželjenih dejstava veća u ovoj populaciji.
Tokom terapije pipemidinskom kiselinom pacijenti ne bi trebalo da se izlažu direktno prirodnoj sunčevoj ili veštačkoj UV svetlosti, jer može doći do pojave fotosenzibilizacije.
Porfirinogeni efekat pipemidinske kiseline je uočen tokom *in vitro* studija. Stanje pacijenata sa porfirijom je neophodno pažljivo pratiti zbog mogućnosti rizika od pojave akutne porfirijske krize.
Pažnja je potrebna i tokom lečenja pacijenata sa nedostatkom glukozo-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), jer upotreba hinolona može dovesti do pojave akutne hemolitičke krize.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poluvreme eliminacije teofilina se produžava tokom istovremene primene sa pipemidinskom kiselinom, tj. klirens je smanjen, a njegova serumska koncentracija se povećava za 40 do 80 %. Zato se serumska koncentracija teofilina mora češće određivati kod pacijenata koji uzimaju pipemidinsku kiselinu.
Svi hinolonski antibiotici povećavaju serumsku koncentraciju kofeina, a pipemidinska kiselina je povećava 2 do 4 puta.
Antacidi i drugi lekovi koji sadrže aluminijum, magnezijum, gvožđe i jedinjenja kalcijuma, kao i sukralfat, značajno smanjuju resorpciju hinolona i zato ih ne treba istovremeno uzimati. Između primene ova dva leka preporučuje se interval od 2 do 3 sata. Ovi efekti nisu uočeni tokom istovremene primene cimetidina i ranitidina.
Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i hinolona povećava rizik od konvulzija.
Istovremena upotreba određenih hinolona i varfarina povećava njegovo antikoagulantno dejstvo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primena pipemidinske kiseline tokom trudnoće se ne preporučuje.
Podaci dobijeni od ograničenog broja trudnica koje su uzimale lek sugerišu da uzimanje pipemidinske kiseline nema neželjenih dejstava na trudnoću ili na zdravlje ploda ili novorođenčeta. Nema dovoljno epidemioloških podataka o bezbednosti primene pipemidinske kiseline tokom trudnoće kod ljudi. U studijama na životinjama nije pokazano postojanje neželjenih efekata pipemidinske kiseline na gravidnost, razvoj ploda, porođaj i postnatalni razvoj (videti poglavlje 5.3).

Dojenje
Pipemidinska kiselina prelazi u humano mleko u količinama u kojima je moguć efekat leka na odojče.
Upotreba leka Pipegal ne preporučuje tokom perioda dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da se kod pojedinaca mogu javiti vrtoglavica i poremećaji vida, ovaj lek može smanjiti sposobnost pacijenata da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pacijenti dobro tolerišu pipemidinsku kiselinu i njena neželjena dejstva vrlo retko dovode do potrebe da se prekine terapija. Neželjena dejstva su najčešće blaga i prolazna. Incidenca svih neželjenih dejstava je do 15%. Najčešća neželjena dejstva su gastrointestinalni poremećaji, koji se javljaju u 3 do 13% slučajeva, a najčešće su blaga do umerena i prolazna.
Ako se jave znaci reakcija preosetljivosti, anafilaktičkog šoka, toksične epidermalne nekrolize ili konvulzije terapija se mora odmah prekinuti.

Neželjena dejstva za koja se pretpostavlja da mogu biti povezana sa primenom ovog leka su navedena u nastavku teksta. Klasifikovana su po organskim sistemima i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja definisana je kao:
veoma često (≥1/10),
često (≥1/100, <1/10),
povremeno (≥1/1000, <1/100),
retko (≥1/10000, <1/1000),
veoma retko (<1/10000),
nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema
Retko:eozinofilija,
Nepoznata učestalost: reverzibilna trombocitopenija (kod starijih i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega), hemolitička anemija (kod osoba s nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze) (videti odeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema
Nepoznata učestalost: tremor, senzorni poremećaji, konvulzije povezane sa moždanim edemom.

Poremećaji oka
Nepoznata učestalost: poremećaji vida.

Poremećaji uha i centra za ravnotežu
Nepoznata učestalost: vrtoglavica, glavobolja.

Gastrointestinalni poremećaji
Veoma često: anoreksija, epigastrični bol, gorušica, mučnina, povraćanje, flatulencija ili abdominalni bol, dijareja ili zatvor.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Nepoznata učestalost: reakcije preosetljivosti (mogu se manifestovati kao osip, blagi pruritus), fotoosetljivost, ili toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva
Nepoznata učestalost: akutna artropatija, tendinitis.

Psihijatrijski poremećaji
Nepoznata učestalost: agitacija, depresija, konfuzija, halucinacije, poremećaj spavanja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka.Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Uzimanje prekomerne doze pipemidinske kiseline može dovesti do simptoma koji su navedeni u delu koji se odnosi na neželjena dejstva leka. Mogući su simptomi kao što su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, glavobolja, konfuzija, tremor i konvulzije.
Ako se unesu velike količine leka i pacijent je svestan, treba izazvati povraćanje ili se preporučuje lavaža želuca,kao i upotreba aktivnog uglja. Pipemidinska kiselina se može eliminisati iz tela hemodijalizom (90% u toku 6 sati). Neželjena dejstva na centralni nervni sistem, kao i epileptiformne napade, treba tretirati simptomatski (diazepam).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, oralni hinoloni

ATC šifra:J01MB04

Pipemidinska kiselina je urinarni antiseptik koji pripada hinolonskoj grupi. Hinoloni su veoma efikasni antibiotici sa širokim spektrom dejstva.

Mehanizam dejstva
Pipemidinska kiselina ima bakteriostatsko ili baktericidno dejstvo, u zavisnosti od koncentracije koja se postiže na mestu infekcije. Ona inhibira bakterijsku DNK topoizomerazu II (takođe poznatu kao DNK giraza), koja učestvuje u replikaciji, transkripciji, popravci, rekombinaciji i translokaciji bakterijske DNK. Ovo ima za posledicu raspadanje bakterijske DNK.

Granične vrednosti osetljivosti na pipemidinsku kiselinu
S≤8 mg/L i R≥16 mg/L

Osetljivost
Prevalenca rezistencije se može razlikovati geografski i vremenski za određene vrste, pa je poželjno imati informacije na lokalnom nivou o rezistenciji, naročito kada se leče teške infekcije. Po potrebi, potrebno je zatražiti savet eksperta onda kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se dovodi u pitanje korist od upotrebe leka u lečenju nekih vrsta infekcija.

Bakterije koje su uglavnom osetljive na lek	
Aerobi	
Gram negativni aerobi	*Proteus* sp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii*, *Serratia* sp.
Bakterije kod kojih mogu nastati problemi sa rezistencijom	
Gram negativni aerobi	*Klebsiella* sp., *Alcaligenes* sp., *Acinetobacter* sp. i *Providencia stuartii, Proteus mirabilis*
Prirodno rezistentne bakterije	
Gram pozitivni aerobi	Koke i bacili
Gram negativni aerobi	*Pseudomonas* sp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium marinum*

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Pipemidinska kiselina se dobro resorbuje (93%) i dostiže maksimalnu serumsku koncentraciju 1 do 2 sata posle primene. Posle primene 500 mg pipemidinske kiseline, izmerena serumska koncentracija je bila 4,4 mg/L. Poluvreme eliminacije pipemidinske kiseline je 3,1 sata.

Distribucija
Pipemidinska kiselina se vezuje za proteine plazme oko 30% i to zavisi od koncentracija leka u plazmi. Njen volumen distribucije je 1,7 L/kg. Posle oralne primene, postižu se niske koncentracije u serumu i veoma visoke koncentracije u urinu, i zbog toga ne nalazi primenu u terapiji sistemskih infekcija, ali je zato veoma efikasna za lečenje infekcija donjeg urinarnog trakta. Posle primene 500 mg pipemidinske kiseline, koncentracija u urinu merena posle 2 do 6 sata je bila 1116 mg/L i nije padala ispod 100 mg/L do 12 sati posle primene. Posle primene 1000 mg pipemidinske kiseline njena koncentracija nije bila niža od 100 mg/L i do 24 sata po primeni.
Pipemidinska kiselina pokazuje dobru penetraciju u tkiva i i doseže iste ili više koncentracije nego u serumu. Posle uobičajenih terapijskih doza ona dostiže koncentracije od 5 do 7 mg/L u žuči i 31,8 mg/L u bubrezima. Izuzetak je centralni nervni sistem gde je koncentracija zanemarljiva. U pljuvačci pipemidinska kiselina dostiže jednu trećinu serumske koncentracije. Pipemidinska kiselina prolazi kroz placentu (njena koncentracija u amnionskoj tečnosti je 2 do 7 mg/L), a manje količine prelaze u mleko dojilja.

Metabolizam
Samo male količine pipemidinske kiseline se metabolizuju. Urinom se izlučuje uglavnom u nepromenjenom obliku, a samo 6% u obliku metabolita. Njeni metaboliti (formilpipemidinska kiselina, acetilpipemidinska kiselina, oksopipemidinska kiselina) imaju sličan spektar aktivnosti kao i pipemidinska kiselina, ali je njihova aktivnost 10 puta slabija.

Eliminacija
Pipemidinska kiselina se uglavnom izlučuje urinom i to glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Što je veća diureza veće su i koncentracije pipemidinske kiseline u urinu. Između 50% i 85% oralne doze se izluči tokom prvih 24 sata. Do 35% pipemidinske kiseline se izlučuje fecesom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Lek Pipegal generalno ima malo toksičnih dejstava.

Akutna toksičnost
Studije na miševima su pokazale da je oralna LD50 5 g/kg za mužjake i 6 g/kg za ženke, dok jeintravenska LD_{50} bila preko 1 g/kg. Akutna toksičnost sva tri metabolita je bila niska (oralna LD_{50} preko 5 g/kg, intravenska LD_{50} preko 0,5 g/kg).

Toksičnost ponovljenih doza
Studije na pacovima i psima su pokazale da nema značajnih promena u patološkim, hematološkim i biohemijskim parametrima. Blago povećanje koncentracije uree u serumu nađeno je kod pacova sa unilateralnom nefrektomijom.
Kod miševa starih 7 dana toksičnost je uočena posle ekspozicije visokim dozama pipemidinske kiseline tokom 2 do 7 dana. Histopatološka ispitivanja zglobova (kolena, laktova, zglobova prednjih i zadnjih šapa) su pokazala gubitak hondrocita, degeneraciju matriksa i eroziju hrskavice zglobova. Kod miševa koji su bili izloženi dejstvu pipemidinske kiseline tokom 14 dana, incidenca artropatskih promena je bila manja nego nakon ekspozicije tokom 7 dana, što ukazuje na mogućnost da su ove promene reverzibilne. Ovi podaci su u skladu sa onima u vezi artropatije indukovane drugim hinolonima.

Teratogenost
Značajni embriotoksični efekti ili uticaj na rast nisu uočeni kod tek rođenih mladunaca miševa, zečeva i pacova i posle doza većih za faktor 1 do 25 od terapijskih. Mogućnost razvoja gore pomenutih atropatskih promena se mora imati u vidu.

Mutagenost
Studije na pacovima ukazuju na oštećenja DNK izazvana stabilnim međuproizvodom pipemidinske kiseline, koji najverovatnije nastaje u jetri i prelazi u svoj krajnji oblik u ekstrahepatičkom tkivu, jer se mutacije uočavaju samo posle oralne primene, ali ne i posle lokalne primene pipemidinske kiseline. Veza između doze i broja mutacija nije ustanovljena. Studije sprovedene sa bakterijom *Salmonella typhimurium*, soj hisG48, pokazuju da je pipemidinska kiselina generator slobodnih kiseoničnih radikala.
U pretkliničkim ispitivanjima, ovi efekti su zapaženi samo pri primeni doza koje su znatno veće od maksimalnih doza kod ljudi, zbog čega ovaj nalaz ima mali klinički značaj.

Karcinogeni potencijal
Pipemidinska kiselina reverziblno sprečava rast ćelija miševa transformisanih sa metilholantrenom u mekom agaru.
Pretklinički podaci, dobijeni iz konvencionalnih studija karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebno štetne efekte pipemidinske kiseline na ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav praška u kapsuli:
kroskarmeloza-natrijum;
skrob, kukuruzni;
talk;
magnezijum-stearat.

Sastav tela kapsule:
želatin;
titan-dioksid;

Sastav kape kapsule:
želatin;
titan-dioksid;
gvožđe(III)-oksid, žuti;
boja indigo karmin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od ALU/PVC folije i tvrde, providne PVC folije sa 10 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, uskladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b. Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03307-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.12.1991.
Datum poslednje obnove dozvole: 14.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2018.