

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Palin® kapsule, tvrde 200 mg**  
Pakovanje: blister, 2 x 10 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA D.D.**

Adresa: **Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija**

Podnosilac zahteva: **SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. – PREDSTAVNIŠTVO**

Adresa: **Kneginje Zorke 2, Beograd, Srbija**

## 1. IME LEKA

**Palin®; 200 mg; kapsule, tvrde**

INN: pipemidinska kiselina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 200 mg pipemidinske kiseline u obliku trihidrata.

Pomoćne supstance su: Brilliant Black BN (E 151) i Sunset yellow FCF (E110)

Za celokupan spisak pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde

Izgled: Prašak žućkaste boje, higroskopan, u dvodelnim i dvobojnim tvrdim želatinskim kapsulama. Kapa kapsule je zelene boje, a telo kapsule je svetlosmeđe boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Palin je urinarni antiseptik namenjen za lečenje infekcija izazvanih mikroorganizmima koji su osetljivi na pipemidinsku kiselinu:

- akutne i hronične infekcije donjih partija urinarnog trakta,
- prevencija ponovljenih infekcija donjih partija urinarnog trakta.

### 4.2. Doziranje i način primene

Preporučena dnevna doza za terapiju cistitisa, pijelonefritisa, uretritisa i pijelitisa kod odraslih je 800 mg *per os*.

Pacijent treba da uzima po dve kapsule od 200 mg dva puta dnevno, ujutro i uveče.

Lečenje obično traje između 5 i 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 ponavljanih infekcija donjih partija urinarnog trakta i do 6 meseci.

Profilaktička doza je 200 mg pipemidinske kiseline dnevno.

Kapsule je preporučljivo uzimati nakon obroka. Tokom terapije, pacijenti bi trebalo da piju puno tečnosti čime se povećava količina izlučenog urina (videti odeljak 5.2). Kapsule je potrebno uzeti sa tečnošću.

#### Posebne grupe bolesnika

Podešavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa oštećenjem jetre i starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Primene leka Palin je kontraindikovana kod dece (videti odeljak 4.3).

---

#### Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 mL/min (0,5 mL/s) ili veći) nije potrebno podešavanje doza. Iako ne postoje posebna uputstva o doziranju za pacijente sa teškim oštećenjem bubrega, preporučuje se smanjenje doze s obzirom da se najvećim delom izlučuje putem bubrega (videti odeljak 4.4).

#### **4.3. Kontraindikacije**

Primena leka Palin je kontraindikovana kod pacijenata sa anamnezom preosetljivosti na pipemidinsku kiselinu ili bilo koju pomoćnu supstancu u leku (videti odeljak 6.1.).

Njegova primena je takođe kontraindikovana kod pacijenata koji su imali alergijsku reakciju na bilo koji hinolonski antibiotik.

Primena pipemidinske kiseline je kontraindikovana kod dece i adolescenata tokom perioda rasta.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pacijenti treba 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 < 0.17 mL/s) dozu bi trebalo smanjiti zbog mogućnosti da se lek akumulira u telu (videti odeljak 4.2) a ove pacijente je neophodno pažljivo pratiti.

Veoma retko lek Palin može izazvati pojavu konvulzija i zato je potrebno sa oprezom sprovoditi terapiju kod pacijenata sa epilepsijom i drugim neurološkim stanjima kod kojih postoji snižen prag za pojavu konvulzija.

Oprez je takođe neophodan kod pacijenata starijih od 70 godina, jer je incidenca neželjenih dejstava veća u tim slučajevima.

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. Pacijente sa porfirijom je neophodno pažljivo pratiti zbog mogućnosti rizika od pojave akutne porfirijske krize.

Pažnja je potrebna i tokom terapije pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) jer hinoloni mogu dovesti do pojave akutne hemolitičke krize.

#### **Posebna upozorenja**

U toku primene ovog leka, veoma retko može doći do pojave tendinitisa koji može prouzrokovati rupturu tetive. Tendinitis naročito pogađa Ahilovu tetivu, i češće se javlja kod starijih osoba. Tendinitis i ruptura tetive mogu se lečiti intenzivnom fizikalnom terapijom i primenom kortikosteroidne terapije.

#### **Posebne mere opreza**

U slučaju pojave znakova tendinitisa neophodno je prekinuti terapiju. Savetuje se mirovanje, odgovarajuća imobilizacija i lečenje u specijalizovanoj zdravstvenoj ustanovi (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.8).

Lek Palin kao pomoćnu supstancu sadrži boje Brilliant Black BN (E 151) i Sunset yellow FCF (E110), koje mogu da izazovu alergijske reakcije, uključujući i astmu. Alergijske reakcije su češće kod osoba koje su preosetljive na acetilsalicilnu kiselinu.

---

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poluvreme eliminacije teofilina se produžava tokom terapije sa pipemidinskom kiselinom, tj. klirens je smanjen, a njegova serumska koncentracija se povećava za 40 do 80%. Zbog toga se koncentracija teofilina u serumu mora češće određivati kod pacijenata koji uzimaju teofilin.

Svi hinolonski antibiotici povećavaju koncentraciju kofeina u serumu, a pipemidinska kiselina je povećava za faktor 2 do 4.

Antacidi (jedinjenja aluminijuma, magnezijuma i kalcijuma) i sukralfati 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.

Paralelna upotreba određenih hinolona i varfarina povećava njegovo antikoagulantno dejstvo.

Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i hinolona povećava rizik od konvulzija.

#### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

##### Trudnoća

Teratogeni efekti nisu uočeni u studijama kod skotnih životinja, odnosno trudnica tokom kliničkih studija. Međutim, kako nisu sprovedene odgovarajuće dobro kontrolisane kliničke studije bezbednosti upotrebe pipemidinske kiseline tokom trudnoće kod ljudi, upotreba leka Palin tokom trudnoće se ne preporučuje.

##### Dojenje

Pipemidinska kiselina prelazi u humano mleko u malim količinama i zato se upotreba leka Palin ne preporučuje kod dojlja.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Kako se kod pojedinaca mogu javiti vrtoglavica i poremećaji vida ovaj lek može smanjiti sposobnost pacijenata da upravljaju motornim vozilima i rukuju mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Pacijenti dobro podnose lek Palin a njegova 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, koja 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 nekroze ili konvulzije terapija se mora odmah prekinuti.

Neželjena dejstva po organskim sistemima:

---

### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Eozinofilija se može retko javiti, dok je reverzibilna trombocitopenija uočena kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Hemolitička anemija se može javiti kod osoba sa nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (videti odeljak 4.4.).

### **Psihijatrijski poremećaji**

Prijavljene su agitacija, depresija, konfuzija i halucinacije.

### **Poremećaji nervnog sistema**

Poremećaji nervnog sistema su retki; prijavljeni su tremor, poremećaji spavanja i senzorni poremećaji, a u teškim slučajevima i konvulzije.

### **Poremećaji čula vida**

Mogu se javiti vizuelni poremećaji.

### **Poremećaji čula sluha i ravnoteže**

Retko se može javiti vertigo.

### **Poremećaji digestivnog trakta**

Najčešća neželjena dejstva leka Palin; javljaju se u 3 do 13% slučajeva i obično nisu ozbiljna. Mogu se javiti anoreksija, epigastrični bol, gorušica, mučnina, povraćanje, flatulencija ili abdominalni bol, dijareja ili konstipacija.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Reakcije preosetljivosti se mogu manifestovati kao osip, blagi pruritus, fotosenzibilizacija ili toksična epidermalna nekroliza (*Lyellow sindrom*) i eksudativnog multiformnog eritema (*Stevens-Johnsonov sindrom*). Reakcije na koži su reverzibilne. Takođe su prijavljene i anafilaktičke reakcije. Moguća je ukrštena preosetljivost sa drugim hinolonima.

### **Poremećaji mišićnoskeletnog sistema; vezivnog tkiva i koštanog sistema**

Razvoj artropatije je uočen u studijama kod mladih životinja. Akutna artropatija i tendinitis su se takođe veoma retko javljali kod dece tokom terapije sa drugim hinolonima (na primer nalidiksinskom kiselinom, ciprofloksacinom).

## **4.9. Predoziranje**

Ingestija prekomerne doze leka Palin može dovesti do simptoma koji su navedeni u delu koji se odnosi na neželjena dejstva leka. Mogući su simptomi kao što su mučnina, povraćanje, ošamućenost, 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 organizma hemodijalizom (90% u toku 6 sati). Neželjena dejstva pipemidinske kiseline na centralni nervni sistem, kao i epileptiformne napade, treba lečiti simptomatski (diazepam).

---

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Hinolonski antibakterijski lekovi; ostali hinoloni

**ATC kod:** J01MB04

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

### Mehanizam delovanja

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

### Granične vrednosti osetljivosti antibiotika

$S \leq 8 \text{ mg/L}$  i  $R \geq 16 \text{ mg/L}$

### Osetljivost

Prevalenca rezistencije se može razlikovati u vremenu i geografski za odgovarajuće vrste, pa je poželjno imati informacije na lokalnom nivou o rezistenciji, naročito kada se leče teške infekcije. Po potrebi, potrebno je zatražiti savet eksperata onda kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se dovodi u pitanje korisnost leka kod nekih vrsta infekcija.

| Najčešće osetljive vrste                       |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aerobi                                         |                                                                                                                                                        |
| Gram negativni aerobi                          | <i>Proteus</i> sp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter</i> sp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia</i> sp. |
| Vrste kod kojih rezistencija može biti problem |                                                                                                                                                        |
| Gram negativni aerobi                          | <i>Klebsiella</i> sp., <i>Alcaligenes</i> sp., <i>Acinetobacter</i> sp. i <i>Providencia stuartii</i> , <i>Proteus mirabilis</i>                       |
| Prirodna rezistencija                          |                                                                                                                                                        |
| Gram pozitivni aerobi                          | Koke i bacili                                                                                                                                          |
| Gram negativni aerobi                          | <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycobacterium marinum</i>                                                                    |

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Pipemidinska kiselina se dobro resorbuje (93%) i dostiže maksimalnu koncentraciju u serumu u roku od 1 do 2 sata posle primene. Posle primene 500 mg pipemidinske kiseline, izmerena koncentracija u serumu je bila 4.4 mg/L. Biološko poluvreme eliminacije pipemidinske kiseline je 3.1 sata.

### Distribucija

Pipemidinska kiselina se vezuje za proteine plazme oko 30% i to zavisi od koncentracije leka u plazmi. Volumen distribucije je 1.7 L/kg. Posle oralne primene, pipemidinska kiselina doseže 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 donjih partija 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 nakon primene. Pipemidinska kiselina dobro prodire u tkiva i doseže iste ili čak i više koncentracije nego u serumu.

Posle uobičajenih terapijskih doza, 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 pljuvački pipemidinska kiselina dostiže jednu trećinu serumske koncentracije. Pipemidinska kiselina prolazi kroz placentu (koncentracija u amnionskoj tečnosti je 2 do 7 mg/L) a manje količine prelaze u mleko dojlja.

#### Metabolizam

Samo male količine pipemidinske kiseline se metabolišu. 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. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Uopšte, lek Palin ima malo toksičnih dejstava.

#### Akutna toksičnost:

Studije na miševima su pokazale oralnu LD<sub>50</sub> vrednost od 5 g/kg za mužjake i 6 g/kg za ženke, dok je intravenska LD<sub>50</sub> bila preko 1 g/kg. Akutna toksičnost sva tri metabolita je niska (oralna LD<sub>50</sub> je preko 5 g/kg, intravenska LD<sub>50</sub> preko 0.5 g/kg).

#### Toksičnost ponovljenih doza

Studije kod pacova i pasa su pokazale da nema značajnih promena u patološkim, hematološkim i biohemijskim parametrima. Blago povećanje serumske ureja koncentracije 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, degeneracija matriksa i eroziju hrskavice zglobova. Kod miševa koji su bili izloženi leku tokom 14 dana incidenca artropatskih promena je manja nego nakon ekspozicije od 7 dana, što ukazuje na mogućnost da su ove promene reverzibilne. Ovi podaci su u skladu sa onima u vezi artropatije indukovane drugim hinolonima.

#### Teratogeni potencijal

Značajni embriotoksični efekti ili uticaj na rast nisu uočeni kod tek rođenih mladunaca miševa, zečeva i pacova i posle doza pipemidinske kiseline većih za faktor 2 do 25 od terapijskih. Mogućnost razvoja gore pomenutih artropatskih promena se mora imati u vidu.

#### Mutageni potencijal

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, a ne posle spoljašnje primene pipemidinske kiseline. Veza između doze i broja mutacija nije uspostavljena. Studije sprovedene sa bakterijom *Salmonella typhimurium*, soj hisG48, pokazuju da je pipemidinska kiselina generator slobodnih kiseoničnih radikala.

### Karcinogeni potential

Pipemidinska kiselina reverzibilno sprečava rast ćelija miševa transformisanih sa metilholantrenom u mekom agaru.

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne štetne efekte na ljude na osnovu konvencionalnih studija karcinogenog potencijala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsula, tvrdih

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Skrob, kukuruzni

Magnezijum-stearat

#### Telo kapsule, tvrde

Želatin

Titan-dioksid (E171)

Boja Patent Blue V (E131)

Boja Brilliant Black BN (E151)

Boja Quinoline yellow (E104)

Boja Sunset yellow FCF-FD&C Yellow (E110)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Lek čuvati u originalnom pakovanju, na temperaturi do 25°C.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

U kartonskoj kutiji se nalaze 2 Alu/PVC blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 20 kapsula, tvrdih).

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Nema posebnih zahteva.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. – PREDSTAVNIŠTVO  
Kneginje Zorke 2, Beograd

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Broj prve dozvole: 2689/2008/12

Broj obnove dozvole: 515-01-03544-13-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 21.8.2008

Datum obnove dozvole: 09.12.2013.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2013.