Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

***SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA***

**Pipem, kapsule, tvrde, 200 mg**
*Pakovanje***:** ukupno 20 kapsula, blister, 2 x 10 kom

| | |
|---|---|
| Proizvođač: | Hemofarm A.D. |
| Adresa: | Beogradski put b.b., 26300 Vršac, Republika Srbija |
| Podnosilac zahteva: | Hemofarm A.D. |
| Adresa: | Beogradski put b.b., 26300 Vršac, Republika Srbija |

## 1. IME LEKA

**Pipem, kapsule, tvrde, 200 mg**
INN: pipemidinska kiselina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži:
pipemidinska kiselina 200 mg
(u obliku pipemidinske kiseline, trihidrata)

Za pomoćne supstance videti pod 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Duguljaste, dvobojne, žuto-zelene tvrde želatinske kapsule, punjene svetložutim praškom.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Pipem 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, ujutru i uveče. Lečenje uobičajeno 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 ponovljenih 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 doza nije neophodno kod pacijenata sa oštećenjem jetre i starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Primena leka Pipem 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 lek najvećim delom izlučuje putem bubrega (videti odeljak 4.4).

**4.3. Kontraindikacije**

Primena ovog leka je kontraindikovana u sledećim slučajevima:
- Preosetljivost na pipemidinsku kiselinu ili druge hinolone, kao i preosetljivost na bilo koji sastojak leka.
- Istorija tendinopatija koja je prouzrokovana primenom fluorohinolona ili pipemidinske kiseline (*videti odeljak 4.4 i 4.8*).
- Deficijencija glukozo-6-fosfat dehidrogenaze.
- Deca mlađa od 15 godina.
- Dojenje, u slučaju postojanja sumnje ili deficijencije G6PD kod odojčeta (*videti odeljak 4.6*).

**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 Eliminacija*).
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 0,17 mL/s ili manji) dozu bi trebalo smanjiti zbog mogućnosti da se lek akumulira u telu (*videti odeljak 4.2*) i ove pacijente 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 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 fotoosetljivosti. Porfirogeni efekat pipemidinske kiseline je uočen tokom *in vitro* studija. Pacijente sa porfirijom je neophodno pažljivo pratiti zbog mogućnosti rizika od pojave akutne porfirijske 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 terpijom 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*).

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

Antacidi i drugi lekovi koji sadrže aluminijum, magnezium, 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. Cimetidin inhibiše metabolisanje hinolona. Probenecid može da smanji tubularnu sekreciju hinolona. Poluvreme eliminacije teofilina se produžava tokom terapije sa pipemidinskom kiselinom, tj. klirens je smanjen, a njegova serumska koncentracija se povećava za 40 do 80%. Svi hinolonski antibiotici povećavaju serumsku koncentraciju kofeina, a pipemidinska kiselina je povećava za faktor 2 do 4. Zato se serumska koncentracija teofilina mora češće određivati kod pacijenata koji uzimaju pipemidinsku kiselinu.
Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i hinolona povećava rizik od konvulzija.

*Promene vrednosti INR-a*
Kod bolesnika koji istovremeno primaju oralne antikoagulanse i antibiotike, zabeleženi su slučajevi potenciranja dejstva antikoagulantnih lekova. Faktori rizika koji pospešuju tu interakciju su infekcija ili inflamacija, starija životna dob i opšte stanje bolesnika. U slučaju promena vrednosti INR-a, teško je razlučiti da li ta promena nastaje zbog same infekcije ili zbog njenog lečenja.
Promene vrednosti INR-a su zabeležene naročito u toku primene pojedinih grupa antibiotika kao što su fluorohinoloni, ciklini i određeni cefalosporini.
Paralelna upotreba određenih hinolona i varfarina povećava njegovo antikoagulantno dejstvo.

*Interakcije sa laboratorijskim analizama*
Pipemidinska kiselina ne remeti određivanje glikozurije, niti vrednosti 17-ketosteroida i vanilmandelične kiseline u urinu.

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

**Trudnoća**
Primena pipemidinske kiseline je indikovana u periodu trudnoće samo ukoliko je neophodno.
U slučaju kongenitalne deficijencije G6PD, moguća je pojava neonatalne hemolize prilikom uzimanja pipemidinske kiseline na kraju trudnoće.
Kod dece koja su lečena flurohinolonima, zabeleženo je oštećenje zglobova. Međutim, do danas nije zabeležen ni jedan slučaj sekundarne artropatije koja nastaje kao posledica intrauterinog izlaganja fluorohinolonima.

**Dojenje**
Pipemidinska kiselina prelazi u mleko dojilje u malim količinama i zato se upotreba leka Pipem ne preporučuje kod dojilja.

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

Usled mogućih neuroloških neželjenih dejstava kao što su vrtoglavica i poremećaj ravnoteže, ne može se isključiti uticaj leka na psihofizičke sposobnosti, te se vozačima savetuje oprez prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja 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 po organskim sistemima:**

*Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema*
Eozinofilija može retko da se javi, dok je reverzibilna trombocitopenija uočena kod starijih i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Hemolitička anemija može da se javi kod osoba sa nedostatkom glukoza-6- fosfat-dehidrogenaze (*videti odeljak 4.4*).

*Psihijatrijski poremećaji*
Prijavljivani su agitacija, depresija, konfuzija i halucinacije.

*Poremećaji nervnog sistema*
Poremećaji nervnog sistema su retki. Tremor, poremećaji spavanja i senzorni poremećaji su prijavljeni, a u teškim slučajevima konvulzije.
*Poremećaji na nivou oka*
Mogu da se jave vizuelni poremećaji.

*Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu*
Retko se može javiti vertigo.
*Gastrointestinalni poremećaji*
Najčešća neželjena dejstva pipemidinske kiseline se javljaju u 3 do 13% slučajeva i obično nisu ozbiljna. Mogu se javiti anoreksija, epigastrični bol, gorušica, mučnina, povraćanje, gasovi ili abdominalni bol, zatvor.

*Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva*
Reakcije preosetljivosti se mogu manifestovati kao pruritus, egzantem, eritem i urtikarija. Moguća je pojava fotoosetljivosti. Kožne reakcije su reverzibilne. Zabeleženi su i slučajevi toksične epidermalne nekrolize (*Lyell-ov sindrom*) i eksudativnog multiformnog eritema (*Stevens-Johnson-ov sindrom*).
Anafilaktičke reakcije su takođe prijavljivane.
Ukrštena preosetljivost sa drugim hinolonima je moguća.

*Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva*
Razvoj artropatije je zabeležen u studijama kod malih životinja. Akutna artropatija i tendinitis su se retko javljali kod dece tokom terapije drugim hinolonima (npr. nalidiksinskom kiselinom, ciprofloksacinom).

### 4.9. Predoziranje

Ingestija prekomerne doze pipemidinske kiseline može dovesti do simptoma koji su navedeni u delu koji se odnosi na neželjena dejstva leka. Simptomi 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). Njena 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, hinolonski antibakterijski lekovi
**ATC kod:** J01MB04

Pipemidinska kiselina je urinarni antiseptik koji pripada hinolonskoj grupi. Hinoloni su veoma efikasni antibiotici s širokim spektrom dejstva. Pipemidinska kiselina je bakteriostatik ili baktericid 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.
Spektar dejstva pipemidinske kiseline uključuje prvenstveno gram-negativne bakterije, a posebno je efikasna protiv endobakterija. Ispoljava baktericidno dejstvo protiv većine sojeva bakterija *Proteus* vrsta (s umerenom aktivnošću protiv *Proteus mirabilis*), *Escherichia coli, Citrobakter sp., Haemophilus influenzae, Morganella morganii i Serratia sp.* Pipemidinska kiselina je umereno efikasna protiv *Klebsiella sp., Alcaligenes sp., Acinetobacter sp.* i *Providencia stuartii.*

Inaktivna je protiv *Pseudomonas sp., Chlamydia trachomatis, Mycobacterium marinum* i protiv gram-pozitivnih bakterija. Rezistentnost bakterija na pipemidinsku kiselinu se sporo razvija.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

*Resorpcija*
Pipemidinska kiselina se dobro resorbuje (93%) i dostiže maksimalnu koncentraciju u serumu tokom 1 do 2 sata posle primene. Posle primene 500 mg pipemidinske kiseline, izmerena je serumska koncentracija od 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 plazmatskih koncentracija. Njen volumen raspodele je 1,7 L/kg. Posle oralne primene, zabeležene su niske koncentracije u serumu i visoke koncentracije u urinu, zbog čega, pipemidinska kiselina 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 sati je bila 116 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 postiže 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 kolličine 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 aktvnosti 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

Ispitivanje na eksperimentalnim životinjama (miševima, pacovima i zečevima), pokazalo je odsustvo embriotoksičnosti čak i u dozama koje su bile 25 puta veće od terapijskih doza.
Međutim, pošto je mehanizam delovanja pipemidinske kiseline, kao i drugih hinolona, inhibicija sinteze DNK, nije preporučljivo primenjivati ovaj lek u graviditetu.
O kancerogenom i mutagenom potencijalu pipemidinske kiseline nema dostupnih podataka u literaturi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj praha u kapsuli: natrijum-skrobglikolat (tip A), kukuruzni skrob**,** natrijum-laurilsulfat, talk, magnezijum-stearat.

Sadržaj kape kapsule: želatin, indigo karmin FD&C Blue 2E 132 C.I. 73015; titan-dioksid E 171 C.I. 77891; gvožđe(III)-oksid, žuti E 172 C.I. 77492
Sadržaj tela kapsule: želatin, titan-dioksid E 171 C.I. 77891; gvožđe(III)-oksid, žutiE 172 C.I. 77492

### 6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine. Lek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25$^{o}$C u originalnom pakovanju, u cilju zaštite od vlage.

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

Dva blistera od po 10 kapsula, izrađenih od PVC/AL folije.

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

Nema posebnih uputstava i mera opreza. Neupotrebljeni lek se uništava prema važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

Hemofarm A.D.
Beogradski put b.b.
26300 Vršac
Republika Srbija

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

*Pipem, kapsule, tvrde, 200 mg:* O. br. 03 819/1 /
*Obnova dozvole:515-01-05356-13-001*

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

*Pipem, kapsule, tvrde, 200 mg:* 23.04.1992. /
*Datum obnove dozvole:08.01.2014.*

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2013.