

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Палин® тврди капсули 200 mg

Палин® филм-обложени таблети 400 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една тврда капсула содржи 200 mg пипемидинска киселина во форма на трихидрат.

Една филм-обложена содржи 400 mg пипемидинска киселина во форма на трихидрат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда (зелена обвивка, тело боја на слонова коска, изглед на полнење: жолтеникав хигроскопен прашок).

Филм-обложена таблета (боја на слонова коска, издолжени, биконвексни филм-обложени таблети).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Палин е уринарен антисептик наменет за третман на инфекции предизвикани од микроорганизми кои се осетливи на пипемидинска киселина:

- акутни и хронични инфекции на долниот уринарен тракт
- спречување на повторни инфекции на долниот уринарен тракт

4.2. Дозирање и начин на употреба

Препорачаната дневна за лекување на циститис, простатитис, пиелонефритис, уретритис и пиелитис кај возрасни изнесува 800 mg, перорално. Две капсули од 200mg или една таблета од 400 mg се земаат два пати на ден, во временски интервал од 12 часа. Третманот обично трае 5-10 дена, и не смее да биде подолг од 4 недели. Лекувањето на некомплицирани циститис кај жени трае 3 дена.

Во клиничките студии, пипемидинската киселина била употребувана и до 6 месеци за спречување на рецидивиращи инфекции на долниот уринарен тракт. Дозата за профилакса изнесувала 200mg пипемидинска киселина на ден.



Се препорачува пипемидинската киселина да се зема после јадење. За време на третманот, пациентот треба да пие многу течности со цел да се зголеми количината на екскретирана урина (видете дел 5,2).

Дозирање кај пациенти со бубрежно оштетување

Кај пациенти со слабо бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 30 ml/min(0,5 ml/s) или повеќе), не е потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со сериозно бубрежно оштетување (клиренс на креатинин помал од 30 ml/min(0,5 ml/s)), се препорачува намалување на дозата (видете дел 4,4).

Дозирање кај пациенти со хепатално оштетување

Не е неопходно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално оштетување.

Дозирање кај постари пациенти

Кај постари пациенти со нормална бубрежна функција не е неопходно прилагодување на дозата.

Дозирање кај деца

Употребата на Палин кај деца е контраиндицирана (видете дел 4.3)

4.3 Контраиндикации

Употребата на Палин е контраиндицирана кај:

- пациенти хиперсензитивни на пипемидинска киселина или било која друга состојка на лекот
- пациенти со историја на алергиска реакција на било кој кинолонски антибиотик
- деца и адолесценти во период на растење

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Пациентите треба да пијат доволна количина на течности за време на терапијата со пипемидинска киселина (видете дел 5,2).

Кај пациенти со сериозно бубрежно оштетување (клиренс на креатинин помал од 30 ml/min(0,5 ml/s)), дозата треба да се намали поради можноста за акумулирање на лекот (видете дел 4,2), и при тоа пациентот треба да се следи внимателно.

Многу ретко Палин може да предизвика конвулзии, поради тоа претпазливост е неопходна кај пациенти со епилепсија и други невролошки состојби со намален праг за конвулзии. Претпазливост е исто така неопходна кај пациенти над 70 години, бидејќи инциденцата на несакани дејства е повисока кај повозрасни пациенти. За време на третманот со пипемидинска киселина, пациентот не треба да биде изложен на директна сончева светлина и вештачко УВ зрачење, поради можноста од појава на фотосензитивност.

Порфирогеното дејство на пипемидинската киселина било забележано во *in vitro* студии. Кај пациенти со порфирија, потребно е внимателно следење на пациентот за време на терапијата поради ризикот од настанување на акутна порфирична криза. Претпазливост е исто така



неопходна при третман на пациенти со недостаток на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа, бидејќи кинолоните може да предизвикаат акутна хемолитична криза.

Важна информација за некои од состојките на Палин

Палин тврдите капсули содржат црна боја BN E 151 и портокалова боја FCF E 110, кои може да предизвикаат алергиски реакции.

Палин таблетите содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

При истовремена администрација со пипемидинска киселина полуживотот на елиминација на **теофилин** се зголемува, односно неговиот клиренс се намалува, а неговата серумска концентрација поради тоа се зголемува за 40 до 80%. Поради тоа, потребно е почесто мониторирање на серумските концентрации на теофилин.

Сите кинолонски антибиотици ја зголемуваат серумската концентрација на **кофеин**, пипемидинската киселина за 2 до 4 пати.

Антацидите (алуминиум, магнезиум и препарати на калциум) и **сукралфат** значително ја намалуваат апсорпцијата на кинолоните и поради тоа тие не треба да се администрираат истовремено со пипемидинска киселина. Интервалот помеѓу администрацијата на овие лекови треба да изнесува 2-3 часа. Вакви дејства не биле забележани за време на истовремена употреба на циметидин и ранитидин.

Истовремена администрација на одредени кинолони и **варфарин** го зголемува неговото антикоагулантно дејство.

Истовремена администрација на **нестероидни анти-инфламаторни лекови** и кинолони го зголемува ризикот од конвулзии.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Употребата на Палин за време на бременост не се препорачува.

Ограничените клинички студии за употребата на пипемидинска киселина во бременоста не покажале штетно дејство врз бременоста и фетусот/новороденчето. До сега не постојат други расположиви релевантни епидемиолошки податоци. Испитувањата на животни не покажале никави директни или индиректни нескани дејства во поглед на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој.

Доење

Пипидеминската киселина минува во хуманото млеко и, поради тоа, употребата на Палин кај мајки кои дојат не се препорачува.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини



Поради можноста за вртоглавица и пореметувања на видот, кај некои пациенти, лекот може да ја намали способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Пациентите обично добро го поднесуваат Палин и неговите несакани дејства обично не бараат прекин на терапијата. Несакани дејства се главно слаби и минливи. Инциденцата на сите несакани дејства е до 15%. Најчести несакани дејства се гастроинтестинални пореметувања, кои се јавуваат кај 3 до 13% од случаите и се обично слаби до умерени и минливи.

Ако се појават знаци на хиперсензитивна реакција, анафилактичен шок, токсична епидермална некроза или конвулзии, третманот треба веднаш да се прекине.

Несаканите дејства се класифицирани во однос на органските системи и честота на појавување :

многу чести ($\geq 1/10$),

чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

многу ретки ($< 1/10000$),

непозната честота (не може да се процени од расположивите податоци)

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: еозинофилија.

Непозната честота: реверзибилна тромбоцитопенија (била забележана кај постари пациенти и кај пациенти со оштетување на бубрежната функција), хемолитичка анемија (може да се јави кај пациенти со недостиг на гликоза-6-фосфат-дехидрогеназа) (видете дел 4,4.).

Пореметувања на нервниот систем

Непозната честота: тремор, сензорни нарушувања, продолжени конвулзии како резултат на церебрален едем.

Пореметувања на очите

Непозната честота: нарушен вид

Пореметувања на ушите и ушниот лабиринт

Непозната честота: вртоглавица, главоболка

Гастроинтестинални пореметувања

Многу чести: анорексија, епигастрична болка, киселини, гадење, повраќање, надуеност или абдоминална болка, дијареа или констипација .

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво



Непозната честота: хиперсензитивни реакции (манифестирани како исип на кожата, слаб пруритус), фотосензибилизација или токсична епидермална некроза.

Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања на сврзните ткива

Непозната честота: акутна артропатија и тендинитис.

Психијатриски пореметувања

Непозната честота: вознемиреност, депресија, конфузија, халуцинации, пореметувања на спиењето.

4.9 Предозирање

Внесување на преголема доза на Палин може да доведе до појава на симптоми кои се инаку опишани како несакани дејства.

Може да се јават гадење, повраќање, вртоглавица, главоболка, конфузија, тремор и конвулзии. Ако пациентот е свесен, треба да се предизвика повраќање проследено со испирање на желудник, како и употреба на активен медицински јаглен. Пипемидинската киселина може да се елиминира од телото со хемодијализа (90% за 6 часа). Несаканите дејства на централниот систем, вклучувајќи епилептиформни напади, треба да се третираат симптоматски (диазепам).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

Фармакотерапевтска група

Хинолонски антимикиробик, други хинолони, пипемидинска киселина
АТС код: J01MB04

5.1 Фармакодинамски својства

Пипемидинската киселина е уринарен антисептик кој припаѓа на групата на хинолони. Хинолоните се мошне ефикасни антибиотици со широк спектар на дејство.

Начин на дејство

Пипемидинската киселина има бактериостатско или бактерицидно дејство, зависно од концентрацијата што ја постигнува на местото на инфекцијата. Таа ја инхибира бактериската ДНК топоизомераза II (исто така наречена ДНК гираза), која учествува во репликацијата, транскрипцијата, репарацијата, рекомбинацијата и транспозицијата на бактериската ДНК. Ова резултира во распаѓање на бактериската ДНК.

Гранични вредности

$S \leq 8\text{mg/l}$ and $R \geq 16\text{mg/l}$

Најчесто осетливи бактерии	
Аеробни бактерии	
Грам негативни аеробни бактерии	<i>Proteus sp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter sp.</i> , <i>Haemophilus</i>



Метаболизам: Само мала количина на пипемидинска киселина се метаболизира. Во урината, таа се екскретира главно во непроменета форма, и само 6% во форма на метаболити. Нејзините метаболити (формилпипемидична киселина, ацетилпипемидична киселина, оксопипемидична киселина) имаат сличен спектар на активност како пипемидинската киселина, но нивната активност е 10 пати пониска.

Елиминација: Пипемидинската киселина се екскретира главно со урината, со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Колку што е поголема диурезата, повисока е концентрацијата на пипемидинска киселина во урината. Меѓу 50% и 85% од оралната доза се екскретира за време на првите 24 часа. До 35% од пипемидинската киселина се екскретира со фецесот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Генерално, Палин има малку токсични дејства.

Акутна токсичност:

Студии кај глвци покажале орални ЛД₅₀ вредности од 5 g/kg за машки и 6 g/kg за женски, додека интравенозната ЛД₅₀ била над 1 g/kg . Акутната токсичност на сите негови три метаболити била ниска (орална ЛД₅₀ над 5 g/kg , интравенозна ЛД₅₀ над 0.5 g/kg).

Токсичност по повторени дози:

Студии на стаорци и кучиња не покажале значајни промени во патолошките, хематолошките и биохемиските параметри. Слабо зголемување на серумската концентрација на уреа била откриена кај стаорци со еднострана нефректомија.

Кај 7 дена стар глушец, осакатеност била забележана само по изложување на високи дози на пипемидинска киселина за 2 до 7 дена. Хистопатолошкото испитување на зглобовите (колена, лакти, зглобови на предно и задно стопало) покажале губење на хондроцити, дегенерација на матрикс и ерозии на пскавицата на зглобовите. Кај глвци кои биле изложени на медицинскиот производ за 14 дена, инциденцата на артропатски промени била пониска одколку кај оние изложени за 7 дена, што индицира можност дека овие промени се реверзибилни. Овие податоци се во линија со податоците за артропатија предизвикана од другите хинолони.

Тератоген потенцијал:

Не биле забележани значајни ембриотоксични дејства или влијание на растот кај новородени глвци, зајаци и стаорци, иако администрираните дози на пипемидинска киселина биле поголеми од терапевтските дози за 1 до 25 пати. Можноста за развој на горе-споменатата артропатија треба да се нагласи.

Мутаген потенцијал:

Студии кај стаорци покажале дека оштетувањето на ДНК е предизвикано од стабилен посредник на пипемидинската киселина, кој е веројатно



произведен во хепарот и трансформиран во неговата крајна форма во екстрахепаталните ткива, бидејќи мутации биле забележани само по орална администрација, и не по локална администрација на пипемидична киселина. Не била откриена врска меѓу дозата и бројот на мутации. Студии спроведени на бактеријата *Salmonella typhimurium*, род hisG48, покажале дека пипемидинската киселина е производител на слободни радикали на кислород.

Карциноген потенцијал:

Пипемидинската киселина реверзибилно го спречува растот на клетките на глушецот трансформирани со метилхолантрен во мек агар. Не-клиничките податоци, добиени на основа на вообичаените студии за канцерогеност, не укажуваат на посебна опасност за луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Палин тврди капсули од 200 mg:

Содржина на капсула: анхидридна колоидна силика, пченкарен скроб, магнезиум стеарат.

Обвивка на капсула: желатин, титаниум диоксид E171, сина боја V E131, црна боја BN E151, квинолин жолт E104, портокалова боја FCF E 110.

Палин филм-обложени таблети од 400 mg:

Јадро: анхидридна колоидна силика, пченкарен скроб, лактоза монохидрат, повидон, магнезиум стеарат, стеаринска киселина, натриум скроб гликолат.

Обвивка: хидроксипропил метилцелулоза, макрогол 400, талк, титаниум диоксид E171, железо оксид (жолт) E172.

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на траење

тврди капсули: 5 години.

Филм-обложени таблети: 5 години.

Лекот да не се употребува по истекот на рокот на траење назначен на кутијата.

6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура до 25°C.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Тврди капсули

Блистер (Alu/PVC фолија), кутија со 20 капсули (2 x 10) кои содржат 200 mg пипемидинска киселина во форма на трихидрат.



Филм-обложени таблети

Шише (темно стакло, хидролитичка отпорност на внатрешна површина тип D), со 20 филм-обложени таблети кои содржат 400 mg пипемидинска киселина во форма на трихидрат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 20 капсули (блистер) од 200 mg: 15-10105/09 од 18.03.2010 год.
Стаклено шишенце со 20 таблети од 400 mg: 15-10106/09 од 18.03.2010 год.

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

25.12.1995 год., 18.03.2010 год.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2014

