

POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palin® 200 mg trde kapsule

Palin® 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 trda kapsula vsebuje 200 mg pipemidne kisline v obliki 235,60 mg pipemidne kisline trihidrata.

1 filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pipemidne kisline v obliki 471,29 mg pipemidne kisline trihidrata.

Pomožne snovi:

Palin 200 mg trde kapsule:

1 trda kapsula vsebuje 0,2452 mg barvila briljantno črno BN.

1 trda kapsula vsebuje 0.349 mg barvila kinolinsko rumeno (E104) .

1 trda kapsula vsebuje 0.004 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Palin 400 mg filmsko obložene tablete

1 filmsko obložena tableta vsebuje 28,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Trde kapsule imajo zelen pokrovček in telo slonokoščene barve; vsebina kapsule: rumenkast higroskopičen prah.

Filmsko obložena tableta.

Filmsko obložene tablete so slonokoščene barve, podolgovate in bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palin je uroantiseptik, namenjeno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo za pipemidno kislino občutljivi mikroorganizmi:

- akutne in kronične okužbe spodnjega dela sečil

- preprečevanje ponavljajočih se okužb spodnjega dela sečil

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni dnevni odmerek za zdravljenje cistitisa, pielonefritisa, uretritisa in pielitisa pri odraslih je 800 mg peroralno. Bolnik vzame dve 200 mg kapsuli ali eno 400 mg kapsulo zjutraj in zvečer, z 12 urnim presledkom. Zdravljenje običajno poteka 5 do 10 dni in ne sme trajati dlje kot 4 tedne. Zdravljenje cistitisa brez prisotnosti zapletov pri ženskah traja 3 dni.

V kliničnih raziskavah so za preprečevanje ponavljajočih se okužb spodnjega dela sečil pipemidno kislino uporabljali do 6 mesecev. Profilaktični odmerek je znašal 200 mg pipemidne kisline dnevno. Tablete ali kapsule je priporočljivo jemati na poln želodec. Med zdravljenjem naj bolnik pije veliko tekočine, da se zveča količina izločenega seča (glejte poglavje 5.2.). Tableto ali kapsulo pogoltnite s tekočino.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Odmerka pipemidne kisline pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 ml/min (0,5 ml/s) ali več) ni potrebno zmanjšati.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min (0,5 ml/s)) je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno insuficienco odmerka ni potrebno spreminjati.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem odmerka ni potrebno spreminjati.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Palin je kontraindicirana

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov
- pri bolnikih, ki so že imeli alergijsko reakcijo na katerikoli kinolonski antibiotik
- pri otrocih in mladostnikih v dobi rasti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem naj bolniki uživajo dovolj tekočine, saj bo tako zdravljenje učinkovitejše (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudim ledvičnim odpovedovanjem (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min (0,5 ml/s)) je zaradi možnosti kopičenja zdravila v telesu potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2) in bolnika skrbneje opazovati.

Zdravilo Palin zelo redko lahko sproži nastanek možganskih krčev, zato je pri bolnikih z epilepsijo in drugimi nevrološkimi stanji z zmanjšanim pragom za konvulzije, potrebno

previdno zdravljenje. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih starejših od 70 let, ker je pri teh bolnikih večja pogostnost stranskih učinkov.

V času jemanja pipemidne kisline se bolnik ne sme izpostavljati neposredni sončni svetlobi in umetnim UV žarkom, ker lahko pride do fotosenzibilizacije.

V *in vitro* raziskavah so opazovali porfirinogeni učinek pipemidne kisline. Pri bolnikih s porfirijo je zato zaradi možnosti sprožitve akutne krize potrebno med zdravljenjem skrbno opazovanje bolnika.

Prav tako je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, saj kinoloni lahko sprožijo akutno hemolitično krizo.

Posebna opozorila o nekaterih sestavinah zdravila

Palin trde kapsule vsebujejo barvilo briljantno črno BN (E151), ki lahko povzroči alergijski tip reakcij, vključno z astmo. Alergične reakcije so pogostejše pri ljudeh, ki so preobčutljivi na acetilsalicilno kislino.

Palin trde kapsule vsebujejo barvilo kinolinsko rumeno (E104), ki ima lahko neželeni vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

Palin trde kapsule vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), lahko povzroči alergijsko reakcijo in ima lahko neželeni vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

Palin filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem s pipemidno kislino se podaljša razpolovni čas **teofilina** oz. zmanjša njegov očistek, njegova serumska koncentracija se poveča za 40 – 80 %. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo teofilin pogosteje določati koncentracijo teofilina v serumu.

Vsi kinolonski antibiotiki povečujejo koncentracijo **kofeina** v serumu, pipemidna kislina za 2 do 4-krat.

Antacidi (spojine aluminijske, magnezije in kalcije) in **sukralfat** bistveno zmanjšajo absorpcijo kinolonov, zato jih ne dajemo sočasno. Priporočajo 2 do 3-urni presledek med uporabo obeh zdravil. Pri sočasni uporabi cimetidina in ranitidina teh učinkov niso opazili.

Ob sočasnem dajanju nekaterih kinolonov in **varfarina** se poveča njegov antikoagulantni učinek.

Pri sočasni uporabi **nesteroidnih antirevmatikov** in kinolonov je večja nevarnost nastanka možganskih krčev.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Palin se med nosečnostjo ne priporoča.

Podatki, pridobljeni pri omejenem številu nosečnic, ki so jemale zdravilo kažejo, da jemanje pipemidne kisline nima neželenih učinkov na nosečnost ali na zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo nobenih drugih pomembnih epidemioloških podatkov.

Raziskave na živalih niso pokazale nobenih neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Pipemidna kislina prehaja v materino mleko do te mere, da je vpliv na dojenega otroka verjeten, če doječa mati prejema terapevtske odmerke zdravila Palin. Uporabe zdravila Palin se v času dojenja ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Palin lahko zaradi možnosti nastanka vrtoglavice in motenj vida pri posameznih bolnikih vpliva na zmanjšano sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Palin bolniki dobro prenašajo in zaradi neželenih učinkov običajno terapije ni potrebno prekinjati. Neželeni učinki so v glavnem blagi in prehodni, incidenca vseh neželenih učinkov je do 15%. Najpogostejši neželeni učinki so prebavne motnje, ki se pojavljajo v 3 do 13 % in so ponavadi blage do srednje hude ter prehodne narave.

Zdravljenje je treba nemudoma ustaviti, če se pojavijo znaki preobčutljivostne reakcije, anafilaktičnega šoka, toksične epidermalne nekroze ali možganski krči.

Neželeni učinki, za katere obstaja domneva, da so vsaj morebiti lahko povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti pojavljanja. Neželeni učinki so razporejeni po padajoči resnosti. Pogostnosti pojavljanja so definirane kot:

zelo pogosto ($\geq 1/10$),

pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

občasno ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

redko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

zelo redko ($< 1/10.000$),

neznana pogostnost (na podlagi razpoložljivih podatkov ocena ni možna).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redko: eozinofilija

Neznana pogostnost: reverzibilna trombocitopenija (pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem), hemolitična anemija (pri osebah s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: tremor, senzorične motnje, podaljšani krči povezani z možganskim edemom

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana pogostnost: vrtoglavica, glavobol

Bolezni prebavil

Zelo pogosto: anoreksija, bolečina v epigastriju, zgaga, slabost, bruhanje, napenjanje ali bolečina v trebuhu, driska ali zaprtje

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (se kažejo kot kožni izpuščaji, blaga srbečica), fotosenzibilizacija, ali toksična epidermalna nekroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: akutna artropatija in tendinitis

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: vznemirjenost, depresija, zmedenost, halucinacije, motnje spanja

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru zaužitja prevelikega odmerka zdravila Palin se lahko pojavijo simptomi, ki so sicer opisani pri neželenih učinkih. Možen je pojav simptomov kot so slabost, bruhanje, omotica, glavobol, zmedenost, tremor in konvulzije.

V primeru zaužitja večje količine zdravila pri zavestnem bolniku se izzove bruhanje oz. se priporoča izpiranje želodca, kakor tudi uporaba aktivnega oglja. Pipemidno kislino lahko odstranimo s hemodializo (90 % v 6 urah). Neželene učinke s strani osrednjega živčevja, vključno z epileptiformnimi napadi, zdravimo simptomatsko (diazepam).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina:

kinolonske protimikrobne učinkovine, drugi kinoloni, pipemidna kislina

ATC oznaka: J01MB04

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Pipemidna kislina je uroantiseptik, ki pripada skupini kinolonov. Kinoloni predstavljajo skupino zelo učinkovitih antibiotikov s širokim spektrom delovanja.

Način delovanja

Pipemidna kislina deluje bakteriostatično ali baktericidno, odvisno od koncentracije zdravila na mestu okužbe. Zavira delovanje encima topoizomeraza II (imenovanega tudi DNK giraza) na bakterijsko DNK, ki igra vlogo pri podvajanju, prepisovanju, popravljanju, rekombinaciji in transpoziciji bakterijske DNK. Posledica je razpad bakterijske DNK.

Območje občutljivosti na pipemidno kislino

S<=8 mg/l in R>=16 mg/l

Občutljivost na zdravilo

Razširjenost odpornosti na zdravilo se lahko razlikuje glede na geografsko območje in se sčasoma pojavi pri posameznih vrstah bakterij. Lokalne informacije o odpornosti pa so zaželeno, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je potrebno poiskati strokoven nasvet, kadar je prevalenca na zdravilo takšna, da je korist uporabe zdravila Palin pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Bakterije, ki so navadno občutljive na zdravilo	
aerobne bakterije	
Gram negativne aerobne bakterije	Proteus sp., E. coli, Citrobacter sp., Haemophilus influenzae, Morganella morganii, Serratia sp.
Bakterije, pri katerih se lahko pojavijo težave z odpornostjo	
Gram negativne aerobne bakterije	Klebsiella sp., Alcaligenes sp., Acinetobacter sp., Providencia stuartii, Proteus mirabilis
Po naravi odporne bakterije	
Gram pozitivne aerobne bakterije	kokobacili in bacili
Gram negativne aerobne bakterije	Pseudomonas sp., Chlamydia trachomatis, Mycobacterium marinum

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pipemidna kislina se dobro absorbira (93 %) in doseže maksimalno serumsko koncentracijo v 1 do 2 urah po dajanju. Po aplikaciji 500 mg pipemidne kisline je bila izmerjena serumsko koncentracija 4,4 mg/l. Biološka razpolovna doba je 3,1 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 30 % pipemidne kisline, vezava pa je odvisna od koncentracije v serumu. Volumen distribucije je 1,7 l/kg. Pipemidna kislina po peroralnem dajanju dosega nizke koncentracije v serumu ob zelo visokih koncentracijah v seču, zato ni primerna za zdravljenje sistemskih okužb, istočasno pa je zelo učinkovita za zdravljenje okužb spodnjega dela sečil. Po aplikaciji 500 mg pipemidne kisline so po 2 – 6 urah v seču izmerili koncentracijo 1116 mg/l, koncentracija pa se ni zmanjšala pod 100 mg/l do 12 ur po dajanju. Po dajanju 1000 mg se koncentracija ni zmanjšala pod 100 mg/l do 24 ur po dajanju. Pipemidna kislina dobro prehaja v tkiva, kjer dosega enake ali celo večje koncentracije kot v serumu. V žolču dosega ob običajnem terapevtskem odmerku koncentracijo 5 – 7 mg/l, v ledvicah 31,8 mg/l. Izjema je centralno živčevje, kjer so koncentracije zanemarljive. V slini doseže eno tretjino

koncentracije v serumu. Pipemidna kislina prehaja skozi posteljico (koncentracija v amnijski tekočini je 2 – 7 mg/l) in v majhnih količinah tudi v materino mleko.

Presnova

Presnovi se le majhna količina pipemidne kisline. V seču se izloča večinoma v nespremenjeni obliki, samo 6 % v obliki presnovkov. Presnovki (formilpipemidna kislina, acetilpipemidna kislina, oksopipemidna kislina) imajo podoben spekter delovanja kot pipemidna kislina, njihova aktivnost pa je 10-krat manjša.

Izločanje

Pipemidna kislina se izloča predvsem s sečem, z ledvično glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Čim večja je diureza, večja je koncentracija pipemidne kisline v seču. V prvih 24 urah se izloči 50 do 85 % peroralnega odmerka. Z blatom se izloči do 35 % pipemidne kisline.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Palin ima na splošno malo toksičnih učinkov.

Toksičnost enkratnega odmerka

V raziskavah na miših so določili oralno LD₅₀ 5 g/kg za samce in 6 g/kg za samice, intravenska LD₅₀ pa je bila več kot 1 g/kg. Akutna toksičnost vseh treh metabolitov je bila majhna (peroralna LD₅₀ več kot 5 g/kg, intravenska LD₅₀ več kot 0,5 g/kg).

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

V raziskavah na podganah in psih niso ugotovili pomembnih sprememb patoloških, hematoloških in biokemičnih parametrov. Pri podganah po enostranski nefrektomiji so ugotavljali blago povečanje serumske koncentracije sečnine.

Šele po izpostavitvi visokim odmerkom pipemidne kisline 2 do 7 dni so pri 7 dni starih miših opazovali šepavost. Histopatološki pregled sklepov (kolena, komolca, sklepov v sprednjih in zadnjih stopalih) je pokazal izgubo hondrocitov, degeneracijo matriksa in erozije sklepnega hrustanca. Pri miših, ki so bile zdravilu izpostavljene 14 dni, je bila incidenca artropatskih sprememb manjša kot pri tistih, ki so bile izpostavljene 7 dni, kar kaže na možnost reverzibilnosti sprememb. Ti podatki so skladni s podatki o artropatiji, ki jo povzročajo drugi kinoloni.

Teratogenost

Pri novorojenih miših, zajcih in podganah niso opazili pomembnih embriotoksičnih učinkov ali vpliva na rast, čeprav so bili uporabljeni odmerki pipemidne kisline od 1 do 25-krat večji od terapevtskih. Poudariti pa je potrebno možnost nastanka že zgoraj omenjene artropatije.

Mutagenost

V raziskavah na podganah so ugotovili, da okvare DNK povzročata stabilen intermediat pipemidne kisline, ki se verjetno tvori v jetrih, v dokončno obliko pa spremeni v ekstrahepatičnih tkivih saj so mutacije nastale le po peroralni ne pa tudi po lokalni aplikaciji pipemidne kisline. Povezave med odmerkom in številom mutacij niso našli. Z

raziskavami na bakteriji *Salmonella typhimurium* seva hisG48 so ugotovili, da je pipemidna kislina generator kisikovih prostih radikalov.

V nekliničnih raziskavah so učinke opazili le pri odmerkih, ki so zadostno presegli največjo izpostavljenost zdravilu pri ljudeh, kar kaže na majhno pomembnost za klinično uporabo.

Kancerogenost

Pipemidna kislina reverzibilno prepreči rast mišjih celic, transformiranih z metilholantrenom, v mehkem agarju.

Neklinični podatki, pridobljeni na podlagi običajnih študij o kancerogenosti, kažejo, da ni posebnih tveganj za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Palin 200 mg trde kapsule

vsebina kapsule:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- koruzni škrob
- magnezijev stearat (E572)

ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E171)
- patentno modro V (E131)
- briljantno črno BN (E151)
- kinolinsko rumeno (E104)
- sončno rumeno FCF (E110)

Palin 400 mg filmsko obložene tablete

jedro:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- povidon
- magnezijev stearat (E572)
- stearinska kislina
- natrijev karboksimetilni škrob

filmska obloga:

- hipromeloza (E464)
- makrogol 400
- smukec
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 20 kapsulami (2 x 10 kapsul v pretisnem omotu). Pretisni omot iz aluminija in PVC folije.

Škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami v steklenički iz temnega stekla.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-179/13 (trde kapsule)

5363-I-440/09 (filmsko obložene tablete)

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 25.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.07.2013