

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

elmiron 100 mg, gélule

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 100°mg de polysulfate de pentosan sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Gélules blanches opaques de taille 2.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

elmiron est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente (voir rubrique 4.4).

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### *Adultes*

La dose recommandée de polysulfate de pentosan sodique est de 300 mg/jour par voie orale, fractionnée en trois prises d'une capsule de 100 mg.

La réponse au traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être réévaluée tous les 6 mois. Si aucune amélioration n'est observée six mois après l'instauration du traitement, le traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être arrêté. Le traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être poursuivi de façon chronique tant que la réponse est maintenue.

##### *Populations particulières*

Le polysulfate de pentosan sodique n'a pas été spécialement étudié dans les populations de patients particulières comme les personnes âgées ou les patients insuffisants rénaux ou hépatiques (voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour ces patients.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du polysulfate de pentosan sodique chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Les gélules doivent être administrées avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Du fait du faible effet anticoagulant du polysulfate de pentosan sodique, elmiron ne doit pas être utilisé chez les patients en hémorragie. Les menstruations ne constituent pas une contre-indication.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le syndrome de la vessie douloureuse est un diagnostic d'exclusion et les autres troubles urologiques, tels que l'infection urinaire ou le cancer de la vessie, doivent être éliminés par le prescripteur.

Le polysulfate de pentosan sodique exerce un léger effet anticoagulant. Les patients qui subissent des interventions invasives, qui présentent des signes ou des symptômes de coagulopathie sous-jacente ou chez qui il y aurait par ailleurs un risque accru d'hémorragie (à cause d'un traitement par d'autres médicaments tels que des anticoagulants, des dérivés d'héparine, des agents thrombolytiques ou antiplaquettaires, notamment l'acide acétylsalicylique, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent être évalués pour ce qui est du risque d'hémorragie. Les patients qui ont des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine ou par le polysulfate de pentosan sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils sont traités par le polysulfate de pentosan sodique.

##### Insuffisance hépatique ou rénale

elmiron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Étant donné qu'il existe une contribution hépatique et rénale à l'élimination du polysulfate de pentosan sodique, l'insuffisance hépatique ou rénale peut avoir une incidence sur la pharmacocinétique du polysulfate de pentosan sodique. Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils sont traités par le polysulfate de pentosan sodique.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Une étude menée chez des sujets sains n'a indiqué aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique entre des doses thérapeutiques de warfarine et de polysulfate de pentosan sodique. Aucune autre étude d'interaction n'a été réalisée.

Du fait du faible effet anticoagulant du polysulfate de pentosan sodique, les patients recevant un traitement concomitant par des anticoagulants, des dérivés d'héparine, des agents thrombolytiques ou antiplaquettaires, y compris l'acide acétylsalicylique, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évalués pour ce qui est du risque d'hémorragie afin d'adapter la dose si nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du polysulfate de pentosan sodique chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité du produit sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.

elmiron n'est pas recommandé pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ne sait pas si le polysulfate de pentosan sodique ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Par conséquent, le polysulfate de pentosan sodique ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

##### Fertilité

On ne dispose pas d'information sur une incidence potentielle du polysulfate de pentosan sodique sur la fertilité.

4.7. Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le polysulfate de pentosan sodique n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La rubrique suivante répertorie les événements indésirables rapportés dans la littérature lors d’études cliniques avec le polysulfate de pentosan sodique. Le lien potentiel entre ces événements indésirables et le traitement par le polysulfate de pentosan sodique n’a pas été abordé dans les publications respectives.

Les événements indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques sont des maux de tête, des étourdissements et des manifestations gastro-intestinales telles que diarrhée, nausées, douleur abdominale et saignements rectaux.

Les événements indésirables identifiés pendant un traitement par le polysulfate de pentosan sodique sont comparables à ceux identifiés pendant un traitement par placebo en termes de qualité et de quantité.

Tableau récapitulatif des événements indésirables

Les événements indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d’organes MedDRA et par fréquence. Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

|   |                        |   |
|---|------------------------|---|
| <i>Infections et infestations</i>                             | Fréquent               | Infections, grippe  |
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>    | Peu fréquent           | Anémie, ecchymoses, hémorragie, leucopénie, thrombocytopénie                                    |
|   | Fréquence indéterminée | Troubles de la coagulation  |
| <i>Affections du système immunitaire</i>                      | Peu fréquent           | Photosensibilité  |
|   | Fréquence indéterminée | Réactions allergiques   |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>             | Peu fréquent           | Anorexie, gain de poids, perte de poids   |
| <i>Affections psychiatriques</i>                              | Peu fréquent           | Labilité émotionnelle importante/dépression   |
| <i>Affections du système nerveux</i>                          | Fréquent               | Maux de tête, étourdissements   |
|   | Peu fréquent           | Transpiration excessive, insomnie, hyperkinésie, paresthésie                                    |
| <i>Affections oculaires</i>                                   | Peu fréquent           | Larmoiement, amblyopie  |
| <i>Troubles auditifs</i>                                      | Peu fréquent           | Acouphènes  |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> | Peu fréquent           | Dyspnée   |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                         | Fréquent               | Nausées, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, hypertrophie de l’abdomen, hémorragie rectale |
|   | Peu fréquent           | Indigestion, vomissements, ulcère buccal, flatulences, constipation                             |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>          | Fréquent               | Œdème périphérique, alopecie  |
|   | Peu fréquent           | Éruption cutanée, augmentation de taille d’un grain de beauté                                   |

|  |                        |                                    |
|--|------------------------|------------------------------------|
| <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>         | Fréquent               | Mal de dos                         |
|  | Peu fréquent           | Myalgie, arthralgie                |
| <i>Affections du rein et des voies urinaires</i>               | Fréquent               | Pollakiurie                        |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> | Fréquent               | Asthénie, douleur pelvienne        |
| <i>Investigations</i>  | Fréquence indéterminée | Anomalies de la fonction hépatique |

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage accidentel du polysulfate de pentosan sodique, il convient d'évaluer chez les patients les effets indésirables potentiels, tels que des symptômes gastro-intestinaux ou des saignements. Si des effets indésirables sont observés, le traitement peut éventuellement être interrompu jusqu'à ce que les symptômes diminuent et le traitement doit être poursuivi à la dose recommandée après avoir appréhendé les risques.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: produits urologiques, autres produits urologiques, code ATC: G04BX15.

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du polysulfate de pentosan sodique comprend un effet local dans la vessie après administration systémique et une élimination dans l'urine par liaison des glycosaminoglycanes à la muqueuse de la vessie déficiente. Cette liaison des glycosaminoglycanes à la muqueuse de la vessie réduit l'adhérence bactérienne à la surface interne de la vessie et en conséquence, l'incidence des infections est également réduite. La fonction protectrice potentielle du polysulfate de pentosan sodique comblant la muqueuse urothéliale défectueuse ainsi que l'action anti-inflammatoire du polysulfate de pentosan sodique pourraient éventuellement être impliquées.

#### Efficacité et sécurité clinique

Au total, quatre études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, en double aveugle, ayant inclus de manière prospective des patients atteints du syndrome de la vessie douloureuse diagnostiqué par examen cystoscopique, avec ou sans hydrodistension vésicale, évaluant l'efficacité d'un traitement oral par le polysulfate de pentosan sodique ont été publiées dans la littérature scientifique. Dans l'ensemble de ces études, une meilleure amélioration subjective du syndrome de la vessie douloureuse a été observée chez les patients traités par le polysulfate de pentosan sodique comparativement au groupe placebo. Dans trois études, la différence observée était clairement statistiquement significative. La première étude était une étude comparative avec placebo, randomisée, en double aveugle, en cross-over évaluant le polysulfate de pentosan sodique par rapport à un placebo. Selon l'institution où les patients étaient pris en charge, ils ont été traités soit par 3 x 100 mg soit par 2 x 200 mg de polysulfate de pentosan sodique (PPS) par jour. 75 patients ont été randomisés dans l'étude et, parmi eux, 62 ont terminé l'étude. L'efficacité du traitement a été évaluée sur la base de l'amélioration observée par le patient de quatre symptômes typiques du syndrome de la vessie douloureuse: douleur, miction impérieuse, miction fréquente et nycturie, aucun critère principal d'évaluation n'a été défini. Un patient était comptabilisé comme étant répondeur au traitement lorsqu'une amélioration de 50 % par

rapport au départ était observée pour un symptôme spécifique après trois mois de traitement. Une évaluation de l'ensemble des données générées dans l'étude a montré que, pour les quatre symptômes, une réponse au traitement par le polysulfate de pentosan sodique a été observée pour un nombre statistiquement significatif plus important de patients comparativement au groupe placebo:

|                             | PPS        | Placebo    | Valeur de p |
|-----------------------------|------------|------------|-------------|
| Douleur                     |            |            |             |
| Nb de réponders / total (%) | 19/42 (45) | 7/38 (18)  | 0,02        |
| Av. % d'amélioration*       | 33,0 ± 35  | 15,8 ± 26  | 0,01        |
| Miction impérieuse          |            |            |             |
| Nb de réponders / total (%) | 21/42 (50) | 9/48 (19)  | 0,03        |
| Av. % d'amélioration*       | 27,6 ± 31  | 14,0 ± 24  | 0,01        |
| Miction fréquente           |            |            |             |
| Nb de réponders / total (%) | 33/52 (63) | 16/41 (39) | 0,005       |
| Av. % d'amélioration        | -5,1       | -0,4       | 0,002       |
| Nycturie                    |            |            |             |
| Av. % d'amélioration*       | -1,5 ± 2,9 | -0,5 ± 0,5 | 0,04        |

Les deux études suivantes ont été réalisées en suivant des plans d'étude multicentrique contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle comparables. Les patients des deux études ont été traités pendant trois mois soit par 3 x 100 mg de polysulfate de pentosan sodique soit par un placebo. Le paramètre d'efficacité primaire de l'étude était l'amélioration globale autoévaluée par le patient après trois mois de traitement. Il a été demandé aux patients s'ils présentaient une amélioration globale depuis le début du traitement, et si oui, si l'amélioration était «légère» (25 %), «modérée» (50 %), «importante» (75 %) ou si une «guérison complète» (100 %) avait été obtenue. Les patients qui ont présenté au moins une amélioration modérée (50 %) ont été comptabilisés comme réponders. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient l'évaluation de l'amélioration par l'investigateur. Les scores utilisés pour l'évaluation par l'investigateur comprenaient les catégories «aggravation», «aucun changement», «assez bon», «bon», «très bon» et «excellent». Un répondeur a été défini comme étant un patient dont le score d'évaluation était «bon» par rapport au score de départ.

Par ailleurs, les profils de volume de miction sur trois jours et l'incidence du traitement sur la douleur et la miction impérieuse ont été évalués en tant que critères d'évaluation secondaires. L'incidence sur la douleur et la miction impérieuse a été évaluée grâce au même questionnaire que le critère principal d'évaluation, où un répondeur est défini comme étant un patient présentant une amélioration au moins modérée (50 %) par rapport au départ. En outre, l'incidence sur la douleur et la miction impérieuse a été évaluée sur la base d'une échelle de douleur à cinq points, où un répondeur est défini comme étant un patient présentant une amélioration d'au moins un point par rapport au départ.

La première des deux études a inclus 110 patients traités pendant trois mois. Un bénéfice statistiquement significatif du polysulfate de pentosan sodique par rapport au placebo a été démontré vis-à-vis du critère principal d'évaluation, l'évaluation globale de l'amélioration par le patient ainsi que vis-à-vis de l'évaluation globale par l'investigateur. Par ailleurs, une tendance en faveur d'une meilleure efficacité du polysulfate de pentosan sodique a été observée après auto-évaluation par le patient d'une amélioration de la douleur et de la miction impérieuse, malgré un effet incohérent observé pour l'évaluation de la miction impérieuse via l'échelle. De plus, des effets positifs ont été observés sur le profil de miction, bien que les différences observées n'aient pas été statistiquement significatives:

|  | PPS | Placebo | Valeur de p |
|--|-----|---------|-------------|
| Répondeurs sur la base de l'auto-évaluation de l'amélioration globale par le patient | 28% | 13%     | 0,04        |
| Répondeurs sur la base de l'évaluation de l'amélioration globale par l'investigateur | 26% | 11%     | 0,03        |
| Répondeurs en ce qui concerne la douleur et la miction impérieuse                    |     |         |             |
| Douleur (modérée/amélioration de 50 %)   | 27% | 14%     | 0,08        |
| Échelle de douleur (amélioration d'un point)   | 46% | 29%     | 0,07        |

|  |      |      |      |
|--|------|------|------|
| Envie d'uriner (modérée/amélioration de 50 %)                        | 22%  | 11%  | 0,08 |
| Échelle de miction impérieuse (amélioration d'un point)              | 39%  | 46%  | ns   |
| Réduction moyenne du score de douleur par rapport au score de départ | 0,5  | 0,2  | ns   |
| Changements par rapport aux caractéristiques de miction de départ    |      |      |      |
| Volume moyen par miction (cc)  | 9,8  | 7,6  | ns   |
| Augmentation $\geq 20$ cc (% pts)                                    | 30   | 20   | ns   |
| Volume d'urine quotidien total (cc)                                  | +60  | -20  | ns   |
| Mictions par jour  | -1   | -1   | ns   |
| 3 mictions de moins par jour (% pts)                                 | 32   | 24   | ns   |
| Nycturie   | -0,8 | -0,5 | ns   |

La seconde des deux études a inclus 148 patients et un bénéfice statistiquement significatif du polysulfate de pentosan sodique par rapport au placebo a été démontré vis-à-vis de l'amélioration globale évaluée par le patient comme critère principal d'évaluation et vis-à-vis de l'évaluation de l'amélioration globale par l'investigateur, ces évaluations portant sur la douleur et la miction impérieuse. Une tendance en faveur d'une meilleure efficacité du polysulfate de pentosan sodique a été observée quant à l'amélioration des rapports sexuels:

|  | PPS   | Placebo | Valeur de p |
|--|-------|---------|-------------|
| Répondeurs sur la base de l'auto-évaluation de l'amélioration globale par le patient | 32%   | 16%     | 0,01        |
| Répondeurs sur la base de l'évaluation de l'amélioration globale par l'investigateur | 36%   | 15%     | 0,002       |
| Répondeurs en ce qui concerne la douleur et la miction impérieuse                    |       |         |             |
| Douleur (modérée/amélioration de 50 %)   | 38%   | 18%     | 0,005       |
| Échelle de douleur (amélioration d'un point)   | 66%   | 51%     | 0,04        |
| Envie d'uriner (modérée/amélioration de 50 %)  | 30%   | 18%     | 0,04        |
| Répondeurs en ce qui concerne la douleur et la miction impérieuse                    | 61%   | 43%     | 0,01        |
| Amélioration des rapports sexuels  | 31%   | 18%     | 0,06        |
| Changements par rapport au volume de miction de départ                               |       |         |             |
| Volume moyen par miction (cc)  | +20,4 | -2,1    | ns          |
| Augmentation $\geq 20$ cc (% pts)  | 40    | 24      | 0,02        |
| Volume d'urine quotidien total (cc)  | +3    | -42     | ns          |

La quatrième étude, basée sur un plan multifactoriel, en double aveugle, avec double placebo a évalué les effets du polysulfate de pentosan sodique et de l'hydroxyzine. Les patients ont été randomisés en quatre groupes de traitement et ont reçu un traitement actif pendant six mois par 3 x 100 mg de polysulfate de pentosan sodique ou par 1 x 50 mg d'hydroxyzine ou ont été traités par un placebo. Une analyse de la réponse au traitement basée sur l'évaluation de la réponse globale (ERG) par le patient après 24 semaines de traitement a été définie comme critère principal d'évaluation. L'évaluation ERG a été effectuée à l'aide d'une échelle centrée à sept points, dans laquelle les patients peuvent évaluer leur réponse globale par rapport au départ comme étant en nette aggravation, en aggravation modérée, en légère aggravation, sans aucun changement, en légère amélioration, en amélioration modérée ou en nette amélioration. Les participants qui ont signalé l'une des deux dernières catégories ont été définis comme étant répondeurs au traitement. Les mesures des paramètres secondaires comprenaient le questionnaire d'O'Leary-Sant de symptômes et de gêne dans la cystite interstitielle (CI), le score de symptômes de l'Université du Wisconsin, les symptômes décrits par le patient de douleur/gêne et de miction impérieuse, et les résultats du calendrier mictionnel sur 24 heures. Une comparaison des patients sous polysulfate de pentosan sodique avec ceux n'en recevant pas (indépendamment d'un traitement oral par l'hydroxyzine) n'a indiqué aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes. Mais une tendance en faveur d'une meilleure efficacité a été observée pour le critère

principal d'évaluation chez les patients traités par le polysulfate de pentosan sodique (soit seul ou en association avec de l'hydroxyzine) (20 patients sur 59, soit 34 %) comparativement aux patients ne recevant pas de polysulfate de pentosan sodique, mais qui auraient reçu l'hydroxyzine (11 patients sur 62, soit 18 %, p = 0,064):

|  | PPS        | Placebo    |
|--|------------|------------|
| Nb de patients randomisés  | 59         | 62         |
| Nb de répondeurs (%)   | 20 (34)    | 11 (18)    |
| Nb de données associées au critère d'évaluation secondaire (%)       | 49 (83)    | 47 (76)    |
| Score de douleur moyen ± DS (0-9)                                    | -1,2 ± 1,9 | -0,7 ± 1,8 |
| Score de miction impérieuse moyen ± DS (0-9)                         | -1,2 ± 1,6 | -0,9 ± 1,6 |
| Fréquence moyenne sur 24 h ± DS                                      | -0,7 ± 4,8 | -0,9 ± 6,3 |
| Index des symptômes de la CI ± DS (0-20)                             | -2,6 ± 3,4 | -1,7 ± 3,5 |
| Index de la gêne associée à la CI ± DS (0-16)                        | -2,6 ± 3,6 | -1,9 ± 2,8 |
| Score d'évaluation de la CI de l'Université du Wisconsin ± DS (0-42) | -6,2 ± 8,9 | -6,7 ± 8,2 |

- CI: cystite interstitielle, DS: déviation standard

Une analyse des données regroupées ci-dessus issues d'études cliniques contrôlées contre placebo a été réalisée pour évaluer si les patients prenant du polysulfate de pentosan sodique par voie orale obtenaient un réel avantage du traitement. Cette analyse de données regroupées a montré que le pourcentage de patients répondant au traitement par le polysulfate de pentosan sodique avec une amélioration cliniquement pertinente de leur évaluation globale, de la douleur et de la miction impérieuse était approximativement 2 fois supérieur aux valeurs respectives du répondeur sous placebo:

|                                   | PPS                         | Placebo                     |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ERG<br>(IC à 95 %)                | 33,0 %<br>(27,1 % - 39,4 %) | 15,8 %<br>(11,6 % - 21,2 %) |
| Douleur<br>(IC à 95 %)            | 32,7 %<br>(26,0 % - 40,3 %) | 14,2 %<br>(9,6 % - 20,6 %)  |
| Miction impérieuse<br>(IC à 95 %) | 27,4%<br>(21,1 % - 34,8 %)  | 14,2 %<br>(9,6 % - 20,6 %)  |

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Une quantité inférieure à 10 % de polysulfate de pentosan sodique administré par voie orale est lentement absorbée par le tractus gastro-intestinal et est disponible dans la circulation systémique sous la forme de polysulfate de pentosan sodique inchangé ou de ses métabolites. Toutes les études décrivent une disponibilité systémique du polysulfate de pentosan sodique inchangé après une administration orale. Globalement, la biodisponibilité systémique observée après une administration orale de polysulfate de pentosan sodique est inférieure à 1 %.

Distribution

Chez des volontaires sains, une administration par voie parentérale de polysulfate de pentosan sodique radiomarké conduit à une assimilation progressive de la radioactivité totale par le foie, la rate, et le rein (50 min après administration par voie intraveineuse de 1 mg/kg: 60 % de la dose dans le foie, 7,7 % dans la rate; 3 h après l'administration: 60 % dans le foie et dans la rate, et 13 % dans la vessie).

Biotransformation

Le polysulfate de pentosan sodique est métabolisé de manière importante par désulfatation dans le foie et dans la rate et par dépolymérisation dans le rein.



### Élimination

La demi-vie plasmatique apparente du polysulfate de pentosan sodique dépend de la voie d'administration. Alors que le polysulfate de pentosan sodique est rapidement éliminé de la circulation après administration par voie intraveineuse, la demi-vie plasmatique apparente après une administration orale est comprise dans l'intervalle allant de 24 à 34 heures. En conséquence, une administration orale de polysulfate de pentosan sodique 3 fois par jour est censée conduire à une accumulation du polysulfate de pentosan sodique au cours des sept premiers jours d'administration (facteur d'accumulation de 5 à 6,7).

Après une administration orale, le polysulfate de pentosan sodique non absorbé est éliminé principalement sous forme inchangée dans les selles. Environ 6 % de la dose administrée de polysulfate de pentosan sodique sont éliminés dans l'urine après désulfatation et dépolymérisation.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénicité à long terme, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La toxicité du polysulfate de pentosan sodique sur la reproduction et le développement n'a pas été étudiée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Flacon

30 mois

Après la première ouverture, utiliser dans les 30 jours.

Plaquette thermoformée

21 mois

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Flacon

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du flacon après première ouverture, voir rubrique 6.3.

Plaquette thermoformée

À conserver à une température inférieure à 30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon PEHD muni d'un bouchon inviolable avec sécurité enfant en PP contenant 90 gélules.  
Plaquette thermoformée en PVC/Aclar-aluminium contenant (9 x 10) gélules

Boîte de 90 gélules.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstrasse 1-3  
D-81479 Munich  
Tél: ++49 (0) 89 / 7 49 87-0  
Fax: ++49 (0) 89 / 7 49 87-142  
e-mail: [contact@bene-arzneimittel.de](mailto:contact@bene-arzneimittel.de)

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1189/001  
EU/1/17/1189/002

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

#### **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstr. 1 - 3  
81479 Munich  
ALLEMAGNE

#### **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

#### **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

#### **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

elmiron 100 mg, gélules  
polysulfate de pentosan sodique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg de polysulfate de pentosan sodique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après la première ouverture, utiliser dans les 30 jours.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 Munich, Germany

**12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1189/001

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D’UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

El mi ron

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CP: {numéro}

NS: {numéro}

NN: {numéro}



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

elmiron 100 mg, gélules  
polysulfate de pentosan sodique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100°mg de polysulfate de pentosan sodique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température inférieure à 30°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 Munich, Germany

**12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1189/002

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D’UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

El mi ron

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CP: {numéro}

NS: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

elmiron 100 mg, gélules  
polysulfate de pentosan sodique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg de polysulfate de pentosan sodique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture, utiliser dans les 30 jours.

Date d'ouverture: .....

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 Munich, Germany

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1189/001

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

elmiron 100 mg, gélules  
polysulfate de pentosan sodique

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

bene-Arzneimittel GmbH

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

**elmiron 100 mg, gélules**  
polysulfate de pentosan sodique

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d’autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice?**

1. Qu’est-ce qu’elmiron et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre elmiron
3. Comment prendre elmiron
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver elmiron
6. Contenu de l’emballage et autres informations

#### **1. Qu’est-ce qu’elmiron et dans quel cas est-il utilisé**

elmiron est un médicament qui contient la substance active polysulfate de pentosan sodique. Une fois le médicament administré, il passe dans l’urine et se fixe à la paroi de la vessie, contribuant ainsi à former une couche protectrice.

elmiron est utilisé chez l’adulte dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par de nombreux petits saignements ou des lésions caractéristiques de la paroi de la vessie, une douleur modérée à sévère et une envie fréquente d’uriner.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre elmiron**

##### **Ne prenez jamais elmiron**

- **si vous êtes allergique** au polysulfate de pentosan sodique ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous avez des saignements** (autres que des saignements mensuels)

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre elmiron

- si vous devez subir une intervention chirurgicale
- si vous avez des troubles de la coagulation sanguine ou un risque accru d’hémorragie, tel que l’utilisation d’un médicament qui inhibe la coagulation sanguine
- si vous avez déjà eu une diminution du nombre de plaquettes sanguines provoquée par le médicament appelé héparine
- si vous présentez une diminution de la fonction hépatique ou rénale

### **Enfants et adolescents**

elmiron **n'est pas recommandé** chez les enfants âgés de moins de 18 ans étant donné que la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies dans ce groupe.

### **Autres médicaments et elmiron**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien, en particulier si vous utilisez des médicaments qui empêchent la coagulation sanguine, ou des antalgiques qui réduisent la coagulation sanguine.

### **Grossesse et allaitement**

elmiron **n'est pas recommandé** pendant la grossesse ou l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

elmiron n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre elmiron**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **La dose recommandée est de**

1 gélule, 3 fois par jour

Votre médecin évaluera votre réponse à elmiron tous les 6 mois.

### **Mode d'administration**

Prenez les gélules entières avec un verre d'eau, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

### **Si vous avez pris plus d'elmiron que vous n'auriez dû**

Informez votre médecin, en cas de surdosage. Arrêtez de prendre elmiron si des effets indésirables surviennent, jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

### **Si vous oubliez de prendre elmiron**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.



Des effets indésirables ont été observés aux fréquences suivantes:

**Fréquent:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- infections, grippe
- maux de tête, lombalgie
- étourdissements
- nausées, indigestion, diarrhée, douleur abdominale, élargissement de l'abdomen
- saignements rectaux
- accumulation de liquide dans les bras ou les jambes
- perte de cheveux
- faiblesse, douleur pelvienne (partie inférieure de l'abdomen)
- besoin d'uriner plus fréquemment que d'habitude
- fonction hépatique anormale

**Peu fréquent:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- déficit en plaquettes sanguines, globules rouges ou blancs
- saignements, y compris petits saignements sous-cutanés
- troubles de la coagulation sanguine
- réactions allergiques, sensibilité accrue à la lumière
- perte d'appétit, gain de poids ou perte de poids
- graves changements d'humeur ou dépression
- transpiration excessive, insomnie
- agitation
- sensation anormale telle que piquûre, picotement et démangeaisons
- flux lacrymal, œil paresseux
- sifflements ou bourdonnements dans les oreilles
- difficultés respiratoires
- indigestion, vomissements, gaz intestinaux, difficulté à évacuer les selles
- ulcère buccal
- éruption cutanée, augmentation de taille d'un grain de beauté
- douleur articulaire ou musculaire
- 

**Inconnue:** fréquence impossible à estimer à partir des données existantes

- troubles de la coagulation sanguine
- réactions allergiques
- anomalies de la fonction hépatique

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit à l'Annexe V** En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver elmiron**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **• Flacon**

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Après la première ouverture, utiliser dans les 30 jours. Éliminer toute gélule restante après cette période.

- **Plaquette thermoformée**

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient elmiron**

- La substance active est le polysulfate de pentosan sodique.  
Une gélule contient 100 mg de polysulfate de pentosan sodique.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, la gélatine, le dioxyde de titane (E171).

### **Comment se présente elmiron et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules sont blanches et non transparentes, conditionnées dans un flacon en plastique muni d'un bouchon avec sécurité enfant ou dans des plaquettes thermoformées en plastique/aluminium, placées dans un emballage extérieur.

Chaque emballage extérieur contient 90 gélules.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

bene-Arzneimittel GmbH  
Herterichstrasse 1-3  
D-81479 Munich  
Tél: +49 (0)89 749870  
Fax: +49 (0)89 74987142  
e-mail: [contact@bene-arzneimittel.de](mailto:contact@bene-arzneimittel.de)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le <{MM/YYYY}>.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.