

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

elmiron 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg natrijeva pentozanpolisulfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijele neprozirne kapsule veličine 2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Elmiron je indiciran za liječenje sindroma bolnog mjehura koji karakteriziraju glomerulacije ili Hunnerove lezije u odraslih bolesnika sa srednjom do jakom boli, urgencijom i učestalim mokrenjem (vidjeti dio 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza natrijeva pentozanpolisulfata je 300 mg dnevno, a uzima se peroralno u obliku jedne kapsule od 100 mg triput dnevno.

Odgovor na liječenje natrijevim pentozanpolisulfatom treba se ponovno ocijeniti svakih 6 mjeseci.

Ako se u roku od 6 mjeseci nakon početka liječenja ne ostvari napredak, liječenje natrijevim pentozanpolisulfatom treba se prekinuti. Kod bolesnika koji odgovaraju na liječenje natrijevim pentozanpolisulfatom liječenje se treba nastaviti kronično sve dok postoji odgovor.

Posebne populacije

Natrijev pentozanpolisulfat nije posebno ispitivan u posebnih populacija kao što su stariji ili bolesnici s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4). Prilagodba doze nije potrebna u takvih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost natrijeva pentozanpolisulfata u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Kapsule treba uzimati s vodom najmanje 1 sat prije obroka ili 2 sata nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog slabog antikoagulantnog učinka natrijeva pentozanpolisulfata, elmiron se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim krvarenjem. Menstruacija nije kontraindikacija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom bolnog mjehura je dijagnoza isključenja te bi propisivač lijeka trebao isključiti druge urološke poremećaje, na primjer infekciju urinarnog trakta ili rak mjehura.

Natrijev pentozanpolisulfat ima slab antikoagulantni učinak. Bolesnike koji se podvrgavaju invazivnim zahvatima ili pokazuju znakove/simptome podležće koagulopatije ili imaju drugi povećani rizik od krvarenja (zbog liječenja drugim lijekovima koji utječu na koagulaciju, na primjer antikoagulansima, derivatima heparina, trombolitičkim lijekovima ili lijekovima protiv agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (vidjeti dio 4.5)) treba pregledati zbog mogućeg krvarenja. Bolesnike koji imaju anamnezu trombocitopenije inducirane heparinom ili natrijevim pentozanpolisulfatom treba pažljivo pratiti tijekom liječenja natrijevim pentozanpolisulfatom.

Insuficijencija bubrega ili jetre

Elmiron nije ispitivan u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre. Budući da postoje dokazi o doprinosu bubrega i jetre na eliminaciju natrijeva pentozanpolisulfata, oštećenje bubrega ili jetre može utjecati na farmakokinetiku natrijeva pentozanpolisulfata. Bolesnike s relevantnom insuficijencijom bubrega ili jetre treba pažljivo pratiti tijekom liječenja natrijevim pentozanpolisulfatom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanje zdravih ispitanika otkrilo je da ne postoje farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije između terapijskih doza vafarina i natrijeva pentozanpolisulfata. Nisu provedena daljnja ispitivanja interakcija.

Zbog slabog antikoagulantnog učinka natrijeva pentozanpolisulfata, bolesnike koji se istovremeno liječe antikoagulansima, derivatima heparina, trombolitičkim lijekovima ili lijekovima protiv agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima treba pregledati zbog mogućeg krvarenja kako bi se prilagodilo dozu ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni natrijeva pentozanpolisulfata u trudnica. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Primjena lijeka elmiron ne preporučuje se tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se natrijev pentozanpolisulfat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Stoga se natrijev pentozanpolisulfat ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Podaci o mogućem utjecaju natrijeva pentozanpolisulfata na plodnost nisu dostupni.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Natrijev pentozanpolisulfat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U sljedećem dijelu navedene su nuspojave prijavljene u literaturi iz kliničkih ispitivanja natrijeva pentozanpolisulfata. O mogućoj povezanosti tih nuspojava i liječenja natrijevim pentozanpolisulfatom nije se raspravljalo u predmetnim publikacijama.

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima su glavobolja, omaglica i gastrointestinalne nuspojave kao što su proljev, mučnina, bol u abdomenu i rektalno krvarenje.

Nuspojave prijavljene tijekom liječenja natrijevim pentozanpolisulfatom mogu se usporediti s nuspojavama prijavljenim tijekom liječenja placebom u pogledu vrste i broja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskim sustavima (MedDRA-i) i učestalosti. Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	Infekcije, gripa
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Manje često	Anemija, ekhimoza, krvarenje, leukopenija, trombocitopenija
	Nepoznato	Koagulacijski poremećaji
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Manje često	Fotoosjetljivost
	Nepoznato	Alergijske reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Manje često	Anoreksija, debljanje, mršavljenje
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Manje često	Teška emocionalna labilnost / depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja, omaglica
	Manje često	Pojačano znojenje, nesanica, hiperkineza, parestezija
<i>Poremećaji oka</i>	Manje često	Suzenje oka, ambliopija
<i>Poremećaji uha</i>	Manje često	Tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Manje često	Dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Mučnina, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, povećan abdomen, rektalno krvarenje
	Manje često	Probavne smetnje, povraćanje, ulceracije u ustima, flatulencija, konstipacija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Periferni edemi, alopecija
	Manje često	Osip, povećanje veličine madeža
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Bol u leđima
	Manje često	Mijalgija, artralgiya
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	Učestalo mokrenje
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Astenija, bol u zdjelici
<i>Pretrage</i>	Nepoznato	Poremećena funkcija jetre

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog** u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

U slučaju slučajnog predoziranja, bolesnike treba pregledati kako bi se utvrdilo postoje li moguće nuspojave natrijeva pentoanpolisulfata, kao što su gastrointestinalni simptomi ili krvarenje. U slučaju nuspojava, liječenje se može zaustaviti dok se simptomi ne ublaže. Nakon kritičkog balansiranja rizika liječenje se treba nastaviti preporučenom dozom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urološki lijekovi, drugi urološki lijekovi, ATK oznaka: G04BX15.

Mehanizam djelovanja

Hipotetski mehanizam djelovanja natrijeva pentoanpolisulfata obuhvaća lokalno djelovanje u mjehuru nakon sustavne primjene i izlučivanja u urin vezanjem glikozaminoglikana na deficijentnu sluznicu mokraćnog mjehura. Vezanje glikozaminoglikana na deficijentnu sluznicu mokraćnog mjehura smanjuje prijanjanje bakterija na unutrašnju površinu mjehura te se posljedično smanjuje incidencija infekcija. Pretpostavlja se da ulogu može imati potencijalna funkcija natrijeva pentoanpolisulfata kao barijere umjesto oštećene urotelne sluznice, kao i protuupalno djelovanje natrijeva pentoanpolisulfata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U znanstvenoj literaturi objavljena su ukupno četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja koja su prospektivno uključivala bolesnike sa sindromom bolnog mjehura dijagnosticiranim pomoću cistoskopskog pregleda s hidrodistenzijom mjehura ili bez nje u kojima je ocjenjivana djelotvornost oralnog liječenja natrijevim pentoanpolisulfatom. U svim tim ispitivanjima bolesnici su prijavili subjektivno poboljšanje sindroma bolnog mjehura tijekom liječenja natrijevim pentoanpolisulfatom u usporedbi s liječenjem placebom. U trima ispitivanjima primijećena razlika bila je jasno statistički značajna.

Prvo provedeno ispitivanje bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s planiranim ukriženim dizajnom u kojem se ocjenjivao učinak natrijeva pentoanpolisulfata u odnosu na placebo. Ovisno o ustanovi u kojoj su ispitanici sudjelovali u ispitivanju, primali su 3 x 100 mg ili 2 x 200 mg natrijeva pentoanpolisulfata (engl. *pentosan polysulfate sodium*, PPS) dnevno. 75 bolesnika bilo je randomizirano u ispitivanju, dok je njih 62 dovršilo ispitivanje. Djelotvornost liječenja ocijenjena je na temelju poboljšanja koje su bolesnici prijavili u pogledu četiri tipična simptoma sindroma bolnog mjehura: bol, urgencija, učestalost mokrenja i nokturija. Nije određena primarna mjera ishoda. Smatralo se da je bolesnik pozitivno odgovorio na liječenje ako je nakon 3 mjeseca liječenja prijavljeno 50 % poboljšanja određenog simptoma u usporedbi s početnim stanjem. Ocjena svih podataka dobivenih u ispitivanju pokazala je da je za sva četiri simptoma statistički značajno više bolesnika odgovorilo na liječenje natrijevim pentoanpolisulfatom nego na liječenje placebom:

	PPS	Placebo	P-vrijednost
Bol			
Broj ispitanika koji su odgovorili / ukupan broj (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Prosje. % poboljšanja*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Urgencija			
Broj ispitanika koji su odgovorili / ukupan broj (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Prosje. % poboljšanja*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Učestalost mokrenja			
Broj ispitanika koji su odgovorili / ukupan broj (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005

Prosj. % poboljšanja*	-5,1	-0,4	0,002
Nokturija			
Prosj. % poboljšanja*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

Sljedeća dva ispitivanja provedena su prema vrlo usporedivim dvostruko slijepim, randomiziranim, placebo kontroliranim multicentričnim dizajnima ispitivanja. Bolesnici u oba ispitivanja liječeni su tri mjeseca natrijevim pentozanpolisulfatom od 3 x 100 mg ili placebo. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bila je sveukupno poboljšanje koje su bolesnici sami prijavili nakon tri mjeseca liječenja. Bolesnici su odgovarali na pitanje o tome jesu li osjetili cjelokupno poboljšanje od početka liječenja i ako jesu je li to poboljšanje „neznatno” 25 %, „umjereno” 50 %, „veliko” 75 % ili „potpuno izlječenje” 100 %. Bolesnici koji su prijavili barem umjereno (50 %) poboljšanje zabilježeni su kao ispitanici s pozitivnim odgovorom na liječenje. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su ocjenu poboljšanja od strane ispitivača. Ispitivači su za ocjenu upotrebljavali ljestvicu koja je uključivala sljedeće kategorije: „pogoršanje”, „bez promjene”, „neznatno bolje”, „dobro”, „vrlo dobro” i „odlično”. Kako bi ispitanik bio zabilježen kao bolesnik s odgovorom na liječenje trebao je biti barem u kategoriji „dobro” u usporedbi s početnom točkom. Kao sekundarne mjere ishoda dodatno su se ocjenjivali profil volumen mokrenja tijekom tri dana te učinak liječenja na bol i urgenciju. Učinak na bol i urgenciju ocjenjivan je putem istog upitnika kao i primarna mjera ishoda, pri čemu je ispitanik s odgovorom na liječenje definiran kao bolesnik koji je imao barem umjereno (50 %) poboljšanje u usporedbi s početnom točkom. Nadalje, utjecaj na bol i urgenciju ocjenjivan je na ljestvici od 1 do 5, pri čemu je ispitanik s odgovorom na liječenje definiran kao bolesnik čije se stanje poboljšalo barem za 1 bod u usporedbi s početnim stanjem.

U prvom od dva vrlo usporediva ispitivanja uključeno je 110 ispitanika i liječeno tri mjeseca. Dokazana je statistički značajna korist primjene natrijeva pentozanpolisulfata u odnosu na primjenu placeba u pogledu primarne mjere ishoda, ocjene cjelokupnog poboljšanja koju su odredili bolesnici, kao i cjelokupne ocjene ispitivača. Štoviše, u ocjeni bolesnika o poboljšanju boli i urgencije primijećen je trend veće djelotvornosti natrijeva pentozanpolisulfata, unatoč odstupanjima koja su primijećena u ocjenama urgencije. Osim toga, primijećeni su pozitivni učinci na profil mokrenja, iako primijećene razlike nisu bile statistički značajne:

	PPS	Placebo	P-vrijednost
Bolesnici koji su odgovorili na lijek na temelju vlastite ocjene cjelokupnog poboljšanja	28%	13%	0,04
Bolesnici koji su odgovorili na lijek na temelju ocjene ispitivača o cjelokupnom poboljšanju	26%	11%	0,03
Bolesnici koji su odgovorili na lijek u pogledu boli i urgencije			
Bol (umjereno/poboljšanje od 50 %)	27%	14%	0,08
Ljestvica boli (poboljšanje za 1 bod)	46%	29%	0,07
Pritisak na mokrenje (umjereno/poboljšanje od 50 %)	22%	11%	0,08
Ljestvica urgencije (poboljšanje za 1 bod)	39%	46%	nije značajno
Srednje smanjenje ocjene boli u odnosu na početno stanje	0,5	0,2	nije značajno
Promjene karakteristika mokrenja u odnosu na početno stanje			
Srednji volumen po mokrenju (cm ³)	9,8	7,6	nije značajno
Povećanje od ≥ 20 cm ³ (% bodova)	30	20	nije značajno
Ukupni dnevni volumen urina (cm ³)	+60	-20	nije značajno
Broj mokrenja po danu	-1	-1	nije značajno
3 mokrenja manje po danu (% bodova)	32	24	nije značajno
Nokturija	-0,8	-0,5	nije značajno

Drugo od dva vrlo usporediva ispitivanja koje je uključivalo 148 bolesnika dokazalo je statistički značajnu korist primjene natrijeva pentozanpolisulfata u odnosu na primjenu placeba u pogledu cjelokupnog poboljšanja koje su ocijenili bolesnici kao primarne mjere ishoda, te cjelokupnog poboljšanja koje je ocjenjivao ispitivač, svih ocjena boli i urgencije. Primijećena je veća djelotvornost natrijeva pentozanpolisulfata u pogledu poboljšanog spolnog odnosa:

	PPS	Placebo	P-vrijednost
Bolesnici koji su odgovorili na lijek na temelju vlastite ocjene cjelokupnog poboljšanja	32%	16%	0,01
Bolesnici koji su odgovorili na lijek na temelju ocjene ispitivača o cjelokupnom poboljšanju	36%	15%	0,002
Bolesnici koji su odgovorili na lijek u pogledu boli i urgencije			
Bol (umjereno/poboljšanje od 50 %)	38%	18%	0,005
Ljestvica boli (poboljšanje za 1 ocjenu)	66%	51%	0,04
Pritisak na mokrenje (umjereno/poboljšanje od 50 %)	30%	18%	0,04
Bolesnici koji su odgovorili na lijek u pogledu boli i urgencije	61%	43%	0,01
Poboljšani spolni odnos	31%	18%	0,06
Promjene u volumenu mokrenja u odnosu na početno stanje			
Srednji volumen po mokrenju (cm ³)	+20,4	-2,1	nije značajno
Povećanje od ≥ 20 cm ³ (% bodova)	40	24	0,02
Ukupni dnevni volumen urina (cm ³)	+3	-42	nije značajno

Četvrto ispitivanje bilo je dvostruko slijepo, s dvostrukim placebom, multifaktorijalnog dizajna za ocjenjivanje učinaka natrijeva pentozanpolisulfata i hidroksizina u jednom ispitivanju. Bolesnici su randomizirani u četiri grupe za liječenje te su šest mjeseci primali 3 x 100 mg natrijeva pentozanpolisulfata, 1 x 50 mg hidroksizina, oba aktivna lijeka ili placebo. Analiza bolesnika koji su odgovorili na lijek na temelju ocjene općeg odgovora (engl. *Global Response Assessment*, GRA) nakon 24 tjedna liječenja definirana je kao primarna mjera ishoda. GRA ocjena temelji se na ljestvici od 7 bodova kojom bolesnici mogu ocijeniti svoj opći odgovor u usporedbi s početnim stanjem sljedećim ocjenama: značajno pogoršanje, umjereno pogoršanje, neznatno pogoršanje, nema promjene, neznatno poboljšanje, umjereno poboljšanje ili značajno poboljšanje. Ispitanici koji su prijavili bilo koju od zadnje dvije kategorije definirani su kao ispitanici koji odgovaraju na liječenje. Sekundarne mjere ishoda uključivale su rezultat na O'Leary-Santovom upitniku o simptomima i problemima povezanim s intersticijskim cistitisom (IC), rezultat na ljestvici simptoma Sveučilišta u Wisconsinu, simptome boli/nelagode i urgencije koje su prijavili bolesnici i rezultate 24-satnog dnevnika mokrenja. Usporedba bolesnika koji su primali natrijev pentozanpolisulfat s bolesnicima koji nisu primali natrijev pentozanpolisulfat (bez obzira na liječenje oralnim hidroksizinom) otkrila je da ne postoji statistički značajna razlika između te dvije skupine, no primijećen je trend poboljšanja djelotvornosti za primarnu mjeru ishoda u ispitanika koji su primali natrijev pentozanpolisulfat (sam ili u kombinaciji s hidroksizinom) (20 od 59, 34 %) u odnosu na one bolesnike koji nisu primali natrijev pentozanpolisulfat, ali su mogli primiti hidroksizin (11 od 62, 18 %, p0,064):

	PPS	Placebo
Broj randomiziranih ispitanika	59	62
Broj ispitanika s odgovorom (%)	20 (34)	11 (18)
Broj potpunih podataka sekundarne mjere ishoda (%)	49 (83)	47 (76)
Prosječna ocjena boli ± SD (0 - 9)	-1,2 ± 1,9	-0,7 ± 1,8
Prosječna ocjena urgencije ± SD (0 - 9)	-1,2 ± 1,6	-0,9 ± 1,6
Prosječna 24-satna učestalost ± SD	-0,7 ± 4,8	-0,9 ± 6,3
Prosječni zbroj bodova IC simptoma ± SD (0 - 20)	-2,6 ± 3,4	-1,7 ± 3,5
Prosječni zbroj bodova IC problema ± SD (0 - 16)	-2,6 ± 3,6	-1,9 ± 2,8
Prosječna Wisconsin IC ocjena ± SD (0 - 42)	-6,2 ± 8,9	-6,7 ± 8,2

Provedena je skupna analiza prethodno navedenih podataka iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja kako bi se procijenilo jesu li bolesnici koji su peroralno uzimali natrijev pentozanpolisulfat imali jasnu korist od liječenja. Ta skupna analiza pokazala je da je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje natrijevim pentozanpolisulfatom s klinički relevantnim poboljšanjem svojeg cjelokupnog stanja, boli i urgencije približno 2 puta veći od postotka ispitanika koji su odgovorili na liječenje placebo:

	PPS	Placebo
GRA (95 % CI)	33,0 % (27,1 % - 39,4 %)	15,8 % (11,6 % - 21,2 %)
Bol (95 % CI)	32,7% (26,0% - 40,3%)	14,2% (9,6% - 20,6%)
Urgencija (95 % CI)	27,4 % (21,1 % - 34,8 %)	14,2 % (9,6 % - 20,6 %)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Manje od 10 % peroralno primijenjenog natrijeva pentoanpolisulfata sporo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta te je u sustavnoj cirkulaciji dostupno u obliku nepromijenjenog natrijeva pentoanpolisulfata ili njegovih metabolita. Sva ispitivanja opisuju vrlo nisku sustavnu dostupnost nepromijenjenog natrijeva pentoanpolisulfata nakon peroralne primjene. Sveukupno, zabilježena sustavna bioraspoloživost natrijeva pentoanpolisulfata nakon peroralne primjene manja je od 1 %.

Distribucija

U zdravih dobrovoljaca jedna parenteralna primjena radioaktivno obilježenog natrijeva pentoanpolisulfata dovela je do progresivnog unosa ukupne radioaktivnosti u jetru, slezenu i bubrege (50 min nakon 1 mg/kg i.v.: 60 % doze u jetri, 7,7 % u slezeni; 3 h nakon doze: 60 % u jetri i slezeni te 13 % u mjehuru).

Biotransformacija

Natrijev pentoanpolisulfat uvelike se metabolizira desulfatacijom u jetri i slezeni te depolimerizacijom u bubrezima.

Eliminacija

Prividni poluvijek natrijeva pentoanpolisulfata u plazmi ovisi o putu primjene. Iako se natrijev pentoanpolisulfat brzo eliminira iz cirkulacije nakon intravenske primjene, njegov prividni poluvijek u plazmi nakon peroralne primjene je u rasponu od 24 do 34 sata. U skladu s tim, očekuje se da će peroralna primjena natrijeva pentoanpolisulfata 3 puta dnevno dovesti do akumulacije natrijeva pentoanpolisulfata tijekom prvih 7 dana primjene (faktor akumulacije 5 – 6,7).

Nakon peroralne primjene neapsorbirani natrijev pentoanpolisulfat pretežno se izlučuje nepromijenjen u fecesu. Otprilike 6 % primijenjene doze natrijeva pentoanpolisulfata izlučuje se putem urina nakon desulfatacije i depolimerizacije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i dugoročne kancerogenosti.

Učinak natrijeva pentoanpolisulfata na reproduktivnu i razvojnu toksičnost nije ispitivan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Mikrokristalična celuloza
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Bočica

30 mjeseci

Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 30 dana.

Blister

21 mjesec

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Držite bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja bočice vidjeti u dijelu 6.3.

Blister

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična (HDPE) bočica sa polipropilenskim zatvaračem s evidencijom otvaranja sigurnim za djecu koja sadrži 90 kapsula.

PVC/Aclar-aluminijski blister s 90 (9 x 10) kapsula

Pakiranje od 90 kapsula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstrasse 1-3

D-81479 München

Tel.: ++49 (0) 89 / 7 49 87-0

Faks: ++49 (0) 89 / 7 49 87-142

E-adresa: contact@bene-arzneimittel.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstr. 1 - 3
81479 München
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvo će periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

elmiron 100 mg tvrde kapsule
natrijev pentozanpolisulfat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 100 mg natrijeva pentozanpolisulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 München, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1189/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

el mi ron

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

elmiron 100 mg tvrde kapsule
natrijev pentožanpolisulfat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 100 mg natrijeva pentožanpolisulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 München, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1189/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

el mi ron

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

elmiron 100 mg tvrde kapsule
natrijev pentozanpolisulfat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 100 mg natrijeva pentozanpolisulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 30 dana.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 München, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1189/001

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

elmiron 100 mg tvrde kapsule
natrijev pentožanpolisulfat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

bene-Arzneimittel GmbH

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

elmiron 100 mg tvrde kapsule

natrijev pentozanpolisulfat

Pažljivo pročitajte ovu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

- 1 Što je elmiron i za što se koristi
- 2 Što morate znati prije nego počnete uzimati elmiron
- 3 Kako uzimati elmiron
- 4 Moguće nuspojave
- 5 Kako čuvati elmiron
- 6 Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je elmiron i za što se koristi

Elmiron je lijek koji sadrži djelatnu tvar natrijev pentozanpolisulfat. Nakon uzimanja lijek prelazi u urin i veže se na sluznicu mjehura i stvara zaštitni sloj.

Elmiron se primjenjuje u odraslih osoba za liječenje **sindroma bolnog mjehura** kojeg karakteriziraju mnoga sitna krvarenja ili karakteristična oštećenja na stijenci mjehura te umjerena do jaka bol i učestali nagon za mokrenjem.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati elmiron

Nemojte uzimati elmiron ako:

- **ste alergični** na natrijev pentozanpolisulfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **krvarite** (isključujući menstrualno krvarenje)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek elmiron ako:

- morate na operaciju
- imate poremećaj zgrušavanja krvi ili povećan rizik od krvarenja, na primjer koristite lijek koji sprječava zgrušavanje krvi
- ste ikad imali smanjen broj trombocita uzrokovan lijekom koji se zove heparin
- imate smanjenu funkciju jetre ili bubrega

Djeca i adolescenti

Elmiron **se ne preporučuje** u djece mlađe od 18 godina budući da njegova sigurnost i djelotvornost nisu utvrđeni u ovoj grupi bolesnika.

Drugi lijekovi i elmiron

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi ili lijekove protiv bolova koji smanjuju zgrušavanje krvi.

Trudnoća i dojenje

Primjena lijeka elmiron **ne preporučuje se** tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Elmiron ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati elmiron

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je savjetovao vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza jest:

1 kapsula, 3 puta dnevno

Vaš će liječnik ocijeniti vaš odgovor na elmiron svakih 6 mjeseci.

Način primjene

Uzmite cijelu kapsulu s jednom čašom vode barem 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Ako uzmete više lijeka elmiron nego što ste trebali

U slučaju predoziranja obavijestite svojeg liječnika. Ako se pojave nuspojave prestanite uzimati elmiron dok nuspojave ne prestanu.

Ako ste zaboravili uzeti elmiron

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

U slučaju dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Primijećene su nuspojave sa sljedećom učestalošću:

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- infekcije, gripa
- glavobolja, bol u leđima
- omaglica
- mučnina, probavne smetnje, proljev, bol u trbuhu, povećanje trbuha
- rektalno krvarenje
- nakupljanje tekućine u rukama ili nogama
- gubitak kose

- slabost, bol u zdjelici (donji dio trbuha)
- češća potreba za mokrenjem nego inače
- poremećena funkcija jetre

Manje česte: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- manjak trombocita, crvenih ili bijelih krvnih stanica
- krvarenje, uključujući malo potkožno krvarenje
- poremećaji zgrušavanja krvi
- alergijske reakcije, povećana osjetljivost na svjetlo
- manjak apetita, gubitak težine ili dobivanje na težini
- velike promjene raspoloženja ili depresija
- pojačano znojenje, nesanica
- nemir
- neuobičajen osjećaj peckanja, trnaca i svrbeža
- suzenje oka, slabovidnost
- zvonjenje ili zujanje u ušima
- poteškoće s disanjem
- probavne smetnje, povraćanje, vjetrovi, problemi s pražnjenjem stolice
- ranice u ustima
- kožni osip, povećanje veličine madeža
- bolovi u zglobovima i mišićima

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

- poremećaji zgrušavanja krvi
- alergijske reakcije
- poremećena funkcija jetre

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati elmiron

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

• **bočica**

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti” (EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Držite bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 30 dana. Nakon tog razdoblja bacite sve preostale kapsule.

• **blister**

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti” (EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što elmiron sadrži

- Djelatna tvar je natrijev pentozanpolisulfat.
Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg natrijeva pentozanpolisulfata.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat, želatina, titanijev dioksid (E171).

Kako elmiron izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule su bijele i neprozirne, isporučuju se u plastičnoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i/ili plastičnim/aluminijskim blisterima, u kutiji.
Svaka kutija sadrži 90 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstrasse 1-3
D-81479 München
Tel.: +49 (0)89 749870
Faks: +49 (0)89 74987142
E-adresa: contact@bene-arzneimittel.de

Ova uputa zadnji je put revidirana: <{MM/YYYY}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.