

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

elmiron 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg pentosanpolysulfaatnatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte ondoorzichtige capsules maat 2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Elmiron is geïndiceerd voor de behandeling van blaaspijnsyndroom gekenmerkt door ofwel glomerulaties ofwel hunnerlaesies bij volwassenen met matige tot hevige pijn, aandrang en mictiefrequentie (zie rubriek 4.4).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis pentosanpolysulfaatnatrium is 300 mg/dag, waarbij driemaal daags één capsule van 100 mg oraal wordt ingenomen.

De therapierespons op pentosanpolysulfaatnatrium dient elke 6 maanden opnieuw beoordeeld te worden. Indien 6 maanden na instelling van de behandeling geen verbetering is bereikt, moet de behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium worden stopgezet. Bij responders moet behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium structureel worden voortgezet zolang de respons aanhoudt.

Bijzondere populaties

Pentosanpolysulfaatnatrium is niet specifiek bestudeerd bij bijzondere patiëntenpopulaties zoals ouderen of patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pentosanpolysulfaatnatrium bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De capsules moeten zonder voedsel worden ingenomen, minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vanwege het zwakke antistollingseffect van pentosanpolysulfaatnatrium mag elmiron niet worden gebruikt bij patiënten met een actieve bloeding. Menstruatie is geen contra-indicatie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Blaaspijnsyndroom is een uitsluitingsdiagnose en andere urologische aandoeningen, zoals een urineweginfectie of blaaskanker, dienen door de voorschrijver te worden uitgesloten.

Pentosanpolysulfaatnatrium is een zwak antistollingsmiddel. Patiënten die invasieve ingrepen ondergaan of die tekenen/symptomen hebben van onderliggende coagulopathie of die een ander verhoogd bloedingsrisico hebben (vanwege behandeling met andere geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden zoals antistollingsmiddelen, heparinederivaten, trombolytica of antiplaatjesmiddelen, zoals acetylsalicylzuur of niet-steroidale ontstekingsremmers [zie rubriek 4.5]) dienen te worden geëvalueerd op bloedingsvoorvallen. Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van door heparine of pentosanpolysulfaatnatrium geïnduceerde trombocytopenie, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd wanneer ze met pentosanpolysulfaatnatrium worden behandeld.

Lever- of nierfunctiestoornis

Elmiron is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Omdat er bewijs is van betrokkenheid van de lever en nieren bij de eliminatie van pentosanpolysulfaatnatrium, kan een lever- of nierfunctiestoornis invloed hebben op de farmacokinetiek van pentosanpolysulfaatnatrium. Patiënten met een relevante lever- of nierfunctiestoornis dienen nauwlettend te worden gecontroleerd wanneer ze met pentosanpolysulfaatnatrium worden behandeld.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een onderzoek met gezonde proefpersonen duidde niet op farmacokinetische of farmacodynamische interacties tussen therapeutische doses warfarine en pentosanpolysulfaatnatrium. Er is geen verder onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vanwege het zwakke antistollingseffect van pentosanpolysulfaatnatrium dienen patiënten die gelijktijdig worden behandeld met antistollingsmiddelen, heparinederivaten, trombolytica of antiplaatjesmiddelen, zoals acetylsalicylzuur of niet-steroidale ontstekingsremmers, te worden geëvalueerd op bloedingsvoorvallen om indien nodig de dosis aan te passen (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pentosanpolysulfaatnatrium bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek met betrekking tot reproductietoxiciteit is niet uitgevoerd.

Elmiron wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pentosanpolysulfaatnatrium/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Daarom mag pentosanpolysulfaatnatrium niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over een mogelijke invloed van pentosanpolysulfaatnatrium op de vruchtbaarheid.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pentosanpolysulfaatnatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de volgende rubriek staan bijwerkingen vermeld die zijn gemeld in de literatuur en afkomstig zijn uit klinische onderzoeken met pentosanpolysulfaatnatrium. Het mogelijke verband tussen deze bijwerkingen en de behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium werd in de respectieve publicaties niet besproken.

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken werden gemeld, zijn hoofdpijn, duizeligheid en gastro-intestinale voorvallen zoals diarree, nausea, abdominale pijn en rectale bloeding.

De bijwerkingen die tijdens behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium werden gemeld, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die gemeld werden tijdens behandeling met placebo voor wat betreft kwaliteit en kwantiteit.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan in de onderstaande lijst vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Infecties, griep
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Soms	Anemie, ecchymose, hemorragie, leukopenie, trombocytopenie
	Niet bekend	Coagulatiestoornissen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Soms	Fotosensitiviteit
	Niet bekend	Allergische reacties
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Soms	Anorexie, gewichtstoename, gewichtsverlies
<i>Psychische stoornissen</i>	Soms	Ernstige emotionele labiliteit/depressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Toegenomen zweten, insomnie, hyperkinesie, paresthesie
<i>Oogaandoeningen</i>	Soms	Tranenvloed, amblyopie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Soms	Tinnitus
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Soms	Dyspneu
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Nausea, diarree, dyspepsie, abdominale pijn, opgezet buik, rectale hemorragie
	Soms	Indigestie, braken, mondulcus, flatulentie, constipatie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Perifeer oedeem, alopecia
	Soms	Rash, in grootte toegenomen moedervlekken
<i>Skeletspierstelsel- en</i>	Vaak	Rugpijn

<i>bindweefselaandoeningen</i>	Soms	Myalgie, artralgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	Mictiefrequentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Asthenie, bekkenpijn
<i>Onderzoeken</i>	Niet bekend	Afwijkende leverfunctie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9. Overdosering

In geval van een onopzettelijke overdosering dienen patiënten te worden beoordeeld op mogelijke bijwerkingen van pentosanpolysulfaatnatrium, zoals gastro-intestinale symptomen of bloedingen. In geval van bijwerkingen moet de behandeling wellicht worden onderbroken tot de symptomen afnemen. De behandeling mag daarna op de aanbevolen dosis worden voortgezet na een kritische afweging van de risico's.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologische middelen, overige urologische middelen, ATC-code: G04BX15.

Werkingsmechanisme

Het hypothetische werkingsmechanisme van pentosanpolysulfaatnatrium omvat onder meer een plaatselijk effect in de blaas na systemische toediening en uitscheiding in de urine door binding van glycosaminoglycanen aan het deficiënte blaasslijmvlies. Deze binding van glycosaminoglycanen aan het blaasslijmvlies vermindert de hechting van bacteriën aan de binnenbekleding van de blaas en dientengevolge wordt de incidentie van infecties ook verminderd. Men denkt dat een mogelijke barrièrefunctie van pentosanpolysulfaatnatrium in plaats van het beschadigde urotheel een rol kan spelen evenals de ontstekingsremmende werking van pentosanpolysulfaatnatrium.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden vier gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken ter beoordeling van de werkzaamheid van orale behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur. In deze onderzoeken werden prospectief patiënten met blaaspijnsyndroom opgenomen bij wie de diagnose was gesteld met behulp van cystoscopisch onderzoek met of zonder blaas-hydrodistensie. In al deze onderzoeken meldden de patiënten meer subjectieve verbetering van blaaspijnsyndroom bij behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium ten opzichte van met placebo. In drie onderzoeken was het waargenomen verschil duidelijk statistisch significant.

Het eerste onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met een geplande 'cross-over'-opzet waarin pentosanpolysulfaatnatrium versus placebo werd beoordeeld. Afhankelijk van de instelling die de patiënten bezochten, werden ze behandeld met 3x100 mg of 2x200 mg pentosanpolysulfaatnatrium (PPS) per dag. In het onderzoek werden 75 patiënten gerandomiseerd en 62 van hen voltooiden het onderzoek. De werkzaamheid van de behandeling werd beoordeeld aan de hand van de door patiënten gemelde verbetering in vier kenmerkende symptomen van blaaspijnsyndroom: pijn, aandrang, frequentie en nachtelijke mictie; er werd geen primair eindpunt omschreven. Een patiënt werd tot de responders gerekend als na 3 maanden behandeling een verbetering met 50% ten opzichte van de nulmeting werd gemeld voor een bepaald symptoom. Uit een evaluatie van alle in het onderzoek gegenereerde gegevens bleek dat voor alle vier de symptomen

statistisch significant meer patiënten een respons vertoonden op behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium in vergelijking met placebo:

	PPS	Placebo	p-waarde
Pijn			
Aantal responders / totaal (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Gem. % verbetering*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Aandrang			
Aantal responders / totaal (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Gem. % verbetering*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Frequentie			
Aantal responders / totaal (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Gem. % verbetering	-5,1	-0,4	0,002
Nachtelijke mictie			
Gem. % verbetering*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

In de volgende twee onderzoeken werden zeer vergelijkbare dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter onderzoeksopzetten gehanteerd. De patiënten in beide onderzoeken werden gedurende drie maanden behandeld met 3x100 mg pentosanpolysulfaatnatrium of placebo. Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was de algehele verbetering zoals gemeld door de patiënt zelf na drie maanden behandeling. Aan de patiënten werd gevraagd of zij zich in het algemeen beter voelden sinds de start van de behandeling, en zo ja of de verbetering 'licht' 25%, 'matig' 50% of 'groot' 75% was of dat ze 'volledig genezen' 100% waren. Patiënten die minimaal matige (50%) verbetering meldden, werden beschouwd als responders. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder meer beoordeling van de verbetering door de onderzoekers. De gebruikte schaal voor de beoordeling door de onderzoekers kende de categorieën 'slechter', 'geen verandering', 'redelijk', 'goed', 'zeer goed' en 'uitstekend'. Een responder werd omschreven als een patiënt die met ten minste 'goed' werd beoordeeld ten opzichte van de nulmeting. Bovendien werden profielen van het plasvolume van drie dagen en de impact van de behandeling op pijn en aandrang als secundaire eindpunten beoordeeld. De impact op pijn en aandrang werd beoordeeld aan de hand van dezelfde vragenlijst als het primaire eindpunt, waarbij een responder werd omschreven als een patiënt die ten minste een matige (50%) verbetering ervoer ten opzichte van de nulmeting. Daarnaast werd de impact op pijn en aandrang beoordeeld aan de hand van een 5-puntsschaal, waarbij een responder werd omschreven als een patiënt die ten minste een verbetering van 1 punt ervoer ten opzichte van de nulmeting.

In het eerste van de twee zeer vergelijkbare onderzoeken werden 110 patiënten opgenomen en gedurende drie maanden behandeld. Er werd een statistisch significant voordeel van pentosanpolysulfaatnatrium ten opzichte van placebo aangetoond voor het primaire eindpunt, de door patiënten beoordeelde algehele verbetering plus de door onderzoekers beoordeelde algehele verbetering. Bovendien werd een trend van betere werkzaamheid van pentosanpolysulfaatnatrium waargenomen voor de door de patiënten zelf beoordeelde verbetering in pijn en aandrang, ondanks een afwijkend effect dat werd waargenomen voor de beoordeling van aandrang aan de hand van de schaal. Daarnaast werden positieve effecten waargenomen op het plasvolume-profiel, hoewel de waargenomen verschillen statistisch niet significant waren:

	PPS	Placebo	p-waarde
Responders op basis van zelfbeoordeling van algehele verbetering door patiënten	28%	13%	0,04
Responders op basis van beoordeling van algehele verbetering door onderzoekers	26%	11%	0,03
Responders wat betreft pijn en aandrang			
Pijn (matige/50% verbetering)	27%	14%	0,08
Pijnschaal (1 punt verbetering)	46%	29%	0,07
Druk om te plassen (matige/50% verbetering)	22%	11%	0,08
Aandrangschaal (1 punt verbetering)	39%	46%	ns
Gemiddelde vermindering van pijn t.o.v. nulmeting	0,5	0,2	ns
Veranderingen t.o.v. nulmeting in blaasledigingskenmerken			
Gemiddeld volume per blaaslediging (cc)	9,8	7,6	ns

Toename van ≥ 20 cc (%-punten)	30	20	ns
Totaal dagelijks urinevolume (cc)	+60	-20	ns
Blaasledigingen per dag	-1	-1	ns
3 ledigingen minder per dag (%-punten)	32	24	ns
Nachtelijke mictie	-0,8	-0,5	ns

In het tweede van de twee zeer vergelijkbare onderzoeken werden 148 patiënten opgenomen en werd een statistisch significant voordeel van pentosanpolysulfaatnatrium ten opzichte van placebo aangetoond voor de door de patiënt gemelde algehele verbetering die als een primair eindpunt werd beoordeeld en de door de onderzoeker beoordeelde algehele verbetering; alle beoordelingen hadden betrekking op pijn en aandrang. Er werd een trend van betere werkzaamheid bij pentosanpolysulfaatnatrium waargenomen voor betere geslachtsgemeenschap:

	PPS	Placebo	p-waarde
Responders op basis van zelfbeoordeling van algehele verbetering door patiënten	32%	16%	0,01
Responders op basis van beoordeling van algehele verbetering door onderzoekers	36%	15%	0,002
Responders wat betreft pijn en aandrang			
Pijn (matige/50% verbetering)	38%	18%	0,005
Pijnschaal (1 punt verbetering)	66%	51%	0,04
Druk om te plassen (matige/50% verbetering)	30%	18%	0,04
Responders wat betreft pijn en aandrang	61%	43%	0,01
Verbeterde geslachtsgemeenschap	31%	18%	0,06
Veranderingen ten opzichte van nulmeting in geledigd volume			
Gemiddeld volume per blaaslediging (cc)	+20,4	-2,1	ns
Toename van ≥ 20 cc (%-punten)	40	24	0,02
Totaal dagelijks urinevolume (cc)	+3	-42	ns

In het vierde onderzoek werd een dubbelblinde, multifactoriële ‘dubbeldummy’-opzet gevolgd en werden de effecten van pentosanpolysulfaatnatrium en hydroxyzine in één onderzoek beoordeeld. De patiënten werden gerandomiseerd in vier behandelgroepen en werden gedurende zes maanden behandeld met 3x100 mg pentosanpolysulfaatnatrium, 1x50 mg hydroxyzine, beide werkzame behandelingen of placebo. Als primair eindpunt werd een responderanalyse op basis van een door de patiënt gemelde algehele responsbeoordeling (global response assessment, GRA) na 24 weken behandeling omschreven. De GRA-beoordeling werd geëvalueerd aan de hand van een gecentreerde 7-puntsschaal, waarin de patiënten hun algehele respons konden beoordelen in vergelijking met de nulmeting als aanzienlijk slechter, matig slechter, iets slechter, geen verandering, iets beter, matig beter of aanzienlijk beter. Deelnemers die een van de laatste twee categorieën meldden, werden gedefinieerd als responders. De secundaire uitkomstmaten behelsden de O’Leary-Sant IC Symptom and Problem Index, de University of Wisconsin symptom-score, door de patiënt gemelde symptomen van pijn/ongemak en aandrang, en resultaten uit een 24-uurs-blaasledigingsdagboek. Vergelijking van de patiënten die pentosanpolysulfaatnatrium kregen met patiënten die geen pentosanpolysulfaatnatrium kregen (ongeacht behandeling met oraal hydroxyzine) duidde niet op een statistisch significant verschil tussen de twee groepen, maar er werd een trend van betere werkzaamheid waargenomen voor het primaire eindpunt bij de patiënten die werden behandeld met pentosanpolysulfaatnatrium (alleen of in combinatie met hydroxyzine) (20 van 59, 34%) ten opzichte van de patiënten die geen pentosanpolysulfaatnatrium kregen, maar die wellicht hydroxyzine kregen (11 van 62, 18%, p 0,064):

	PPS	Placebo
Aantal gerandomiseerd	59	62
Aantal responders (%)	20 (34)	11 (18)
Aantal volledige secundaire eindpuntgegevens (%)	49 (83)	47 (76)
Gemiddelde pijnscore \pm SD (0-9)	-1,2 \pm 1,9	-0,7 \pm 1,8
Gemiddelde aandrangscore \pm SD (0-9)	-1,2 \pm 1,6	-0,9 \pm 1,6
Gemiddelde 2 -uursfrequentie \pm SD	-0,7 \pm 4,8	-0,9 \pm 6,3

Gemiddelde IC symptoomindex \pm SD (0-20)	-2,6 \pm 3,4	-1,7 \pm 3,5
Gemiddelde IC probleemindex \pm SD (0-16)	-2,6 \pm 3,6	-1,9 \pm 2,8
Gemiddelde Wisconsin-IC-score \pm SD (0-42)	-6,2 \pm 8,9	-6,7 \pm 8,2

Er werd een gepoolde analyse uitgevoerd van de hierboven beschreven gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken om te beoordelen of patiënten die oraal pentosanpolysulfaatnatrium krijgen, duidelijk baat hebben bij de behandeling. Deze gepoolde analyse liet zien dat het percentage patiënten met respons op behandeling met pentosanpolysulfaatnatrium met een klinisch relevante verbetering in hun algehele beoordeling, pijn en aandrang, ongeveer dubbel zo hoog was als de respectieve responderpercentages bij placebo:

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Minder dan 10% van oraal toegediend pentosanpolysulfaatnatrium wordt langzaam opgenomen vanuit het maag-darmkanaal en is beschikbaar in de systemische circulatie in de vorm van onveranderd pentosanpolysulfaatnatrium of de metabolieten ervan. Alle onderzoeken beschrijven een zeer lage systemische beschikbaarheid van onveranderd pentosanpolysulfaatnatrium na orale toediening. In het algemeen is de gemelde systemische biologische beschikbaarheid na orale toediening van pentosanpolysulfaatnatrium minder dan 1%.

Distributie

Bij gezonde vrijwilligers leidt een enkelvoudige parenterale toediening van radioactief gelabeld pentosanpolysulfaatnatrium tot een progressieve opname van de volledige radioactiviteit door de lever, milt en nieren (50 min na 1 mg/kg i.v.: 60% van de dosis in de lever; 7,7% in de milt; 3 uur na toediening: 60% in de lever plus milt en 13% in de blaas).

Biotransformatie

Pentosanpolysulfaatnatrium wordt uitvoerig gemetaboliseerd door desulfatie in de lever en milt en depolymerisatie in de nieren.

Eliminatie

De schijnbare plasmahalfwaardetijd van pentosanpolysulfaatnatrium is afhankelijk van de toedieningsweg. Hoewel pentosanpolysulfaatnatrium snel uit de circulatie wordt geklaard na intraveneuze toediening, is de schijnbare plasmahalfwaardetijd na orale toediening tussen 24-34 uur. Dienovereenkomstig zal orale toediening van pentosanpolysulfaatnatrium driemaal daags naar verwachting leiden tot stapeling van pentosanpolysulfaatnatrium gedurende de eerste 7 dagen van toediening (opstapelingsfactor 5-6,7).

Na orale toediening wordt niet-geabsorbeerd pentosanpolysulfaatnatrium voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de feces. Ongeveer 6% van de toegediende dosis pentosanpolysulfaatnatrium werd uitgescheiden via urine na desulfatie en depolymerisatie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel op de lange termijn.

Het effect van pentosanpolysulfaatnatrium op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Gelatine

Titaandioxide (E171)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Fles

30 maanden

Na eerste opening: binnen 30 dagen gebruiken.

Blisterverpakking

21 maanden

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening van de fles, zie rubriek 6.3.

Blisterverpakking

Bewaren beneden 30 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een verzegelde kindveilige PP-sluiting met 90 capsules.

PVC/Aclar/aluminium blisterverpakking met 90 (9x10) capsules

90 capsules per verpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstrasse 1-3

D-81479 München

Duitsland

tel: ++49 (0) 89 / 7 49 87-0

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

e-mail: contact@bene-arzneimittel.de

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met uniale referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

elmiron 100 mg harde capsules
pentosanpolysulfaatnatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg pentosanpolysulfaatnatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening: binnen 30 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

bene-Arzneimittel GmbH, Postbus 710269, 81452 München, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/17/1189/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

el mi ron

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

elmiron 100 mg harde capsules
pentosanpolysulfaatnatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg pentosanpolysulfaatnatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

bene-Arzneimittel GmbH, Postbus 710269, 81452 München, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1189/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

el mi ron

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

elmiron 100 mg harde capsules
pentosanpolysulfaatnatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg pentosanpolysulfaatnatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening: binnen 30 dagen gebruiken.

Datum van opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

bene-Arzneimittel GmbH, Postbus 710269, 81452 München, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1189/001

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

elmiron 100 mg harde capsules
pentosanpolysulfaatnatrium

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

bene-Arzneimittel GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

elmiron 100 mg harde capsules pentosanpolysulfaatnatrium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is elmiron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is elmiron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Elmiron is een geneesmiddel dat de werkzame stof pentosanpolysulfaatnatrium bevat. Na inname van het geneesmiddel komt het in de urine terecht en hecht het zich aan de bekleding van de blaas, wat helpt bij het vormen van een beschermende laag.

Elmiron wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van **blaaspijnsyndroom**. Dit syndroom wordt gekenmerkt door een groot aantal kleine bloedinkjes of kenmerkende beschadigingen van de blaaswand en matige tot hevige pijn en frequente aandrang om te plassen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een **bloeding** (met uitzondering van menstruatie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- een operatie moet ondergaan;
- een stoornis van de bloedstolling of een verhoogd bloedingsrisico heeft, bijvoorbeeld door gebruik van een geneesmiddel dat de bloedstolling remt;
- ooit een lage concentratie bloedplaatjes heeft gehad die werd veroorzaakt door het geneesmiddel heparine;
- een verminderde lever- of nierfunctie heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Elmiron **wordt niet aanbevolen** bij kinderen jonger dan 18 jaar aangezien de veiligheid en werkzaamheid hiervan bij deze patiëntengroep niet zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast elmiron nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolling tegengaan of pijnstillers die bloedstolling verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Elmiron wordt **niet aanbevolen** voor gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Elmiron heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

drie keer per dag 1 capsule

Uw arts zal uw respons op elmiron elke 6 maanden beoordelen.

Gebruiksaanwijzing

Neem de capsules in hun geheel in met één glas water, minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts als u te veel van dit middel heeft ingenomen. Stop met het gebruik van elmiron als er bijwerkingen optreden, tot ze zijn verdwenen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen zijn gezien in de volgende frequenties:

Vaak: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

- infecties, griep
- hoofdpijn, rugpijn
- duizeligheid
- misselijkheid, indigestie, diarree, buikpijn, opgezetten buik
- rectale bloeding (uit de anus)
- vochtophoping in armen of benen
- haaruitval
- zwakte, pijn in het bekken (onderbuik)
- vaker dan gewoonlijk aandrang hebben om te plassen
- abnormale leverfunctie

Soms: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen

- tekort aan bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen
- bloeding, waaronder kleine bloedingen onder de huid
- bloedstollingsstoornissen
- allergische reacties, verhoogde gevoeligheid voor licht
- verlies van eetlust, gewichtstoename of -verlies
- ernstige stemmingswisselingen of depressie
- toegenomen zweten, slapeloosheid
- rusteloosheid
- abnormale gewaarwordingen, zoals prikkend gevoel, tintelingen of jeuk
- tranende ogen, lui oog
- oorsuizen
- moeilijk ademen
- indigestie, braken, winderigheid, moeite met ontlasting
- mondzweer
- huiduitslag, grotere moedervlekken
- gewrichts- of spierpijn

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- bloedstollingsstoornissen
- allergische reacties
- abnormale leverfunctie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

• fles

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Na eerste opening: binnen 30 dagen gebruiken. Gooi eventueel resterende capsules weg na deze periode.

- **blisterverpakking**

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pentosanpolysulfaatnatrium.
Eén harde capsule bevat 100 mg pentosanpolysulfaatnatrium.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, gelatine, titaandioxide (E171).

Hoe ziet elmiron eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules zijn wit en niet doorschijnend, en worden geleverd in een plastic fles met kindvriendelijke sluiting of in plastic/aluminium blisterverpakkingen in een doos.
Elke doos bevat 90 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstrasse 1-3
D-81479 München
Duitsland
tel: +49 (0)89 749870
fax: +49 (0)89 74987142
e-mail: contact@bene-arzneimittel.de

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/YYYY}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.