

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

elmiron 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg natrijevega pentozan polisulfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele neprosojne kapsule velikosti 2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo elmiron je indicirano za zdravljenje sindroma bolečega mehurja, za katerega so značilne glomerulacije ali Hunnerjeve lezije pri odraslih z zmerno do hudo bolečino, nujnostjo in pogostnostjo mikturicije (glejte poglavje 4.4).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek natrijevega pentozan polisulfata je 300 mg/dan, ki se jemlje kot ena 100-miligramska kapsula peroralno trikrat dnevno.

Odziv na zdravljenje z natrijevim pentozan polisulfatom je treba ponovno oceniti vsakih 6 mesecev. Če 6 mesecev po začetku zdravljenja ni napredka, je treba zdravljenje z natrijevim pentozan polisulfatom prekiniti. Pri odzivnih bolnikih je treba zdravljenje z natrijevim pentozan polisulfatom trajno nadaljevati, dokler se bolniki nanj odzivajo.

Posebne skupine bolnikov

Natrijev pentozan polisulfat ni bil posebno raziskan v posebnih skupinah bolnikov, kot so starejši ali bolniki z okvaro ledvic ali jeter (glejte poglavje 4.4). Za te bolnike ni priporočil o prilagajanju odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega pentozan polisulfata pri otrocih ter mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Kapsule je treba vzeti z vodo najmanj eno uro pred obrokom ali dve uri po obroku.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi šibkega antikoagulacijskega učinka natrijevega pentozan polisulfata se zdravilo elmiron ne sme uporabljati pri bolnikih, ki aktivno krvavijo. Menstruacija ni kontraindikacija.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sindrom bolečega mehurja je diagnoza izključitve in zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora izključiti druge urološke motnje, kot sta okužba sečil ali rak mehurja.

Natrijev pentozan polisulfat je šibek antikoagulant. Bolniki, pri katerih se izvajajo invazivni postopki ali ki imajo znake/simptome osnovne koagulopatije ali drugo povečano tveganje za krvavitve (zaradi zdravljenja z drugimi zdravili, ki vplivajo na koagulacijo, kot so antikoagulanti, derivati heparina, trombolitična ali protitrombotična zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino, ali nesteroidna protivnetna zdravila (glejte poglavje 4.5)), morajo biti ocenjeni glede možnosti pojava hemoragičnih dogodkov. Bolnike, ki imajo anamnezo trombocitopenije zaradi heparina ali natrijevega pentozan polisulfata, je treba med zdravljenjem z natrijevim pentozan polisulfatom skrbno spremljati.

Jetrna ali ledvična insuficienca

Zdravilo elmiron ni bilo raziskano pri bolnikih z jetrno ali ledvično insuficienco. Ker obstajajo dokazi, da jetra in ledvice sodelujejo pri izločanju natrijevega pentozan polisulfata, lahko jetrna ali ledvična okvara vpliva na farmakokinetiko natrijevega pentozan polisulfata. Bolnike s pomembno jetrno ali ledvično insuficienco je treba med zdravljenjem z natrijevim pentozan polisulfatom skrbno spremljati.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študija pri zdravih osebah ni razkrila farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja med terapevtskimi odmerki varfarina in natrijevega pentozan polisulfata. Nadaljnjih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaradi šibkega antikoagulacijskega učinka natrijevega pentozan polisulfata se bolnike, ki so se hkrati zdravili z antikoagulanti, derivati heparina, trombolitičnimi ali protitrombotičnimi zdravili, vključno z acetilsalicilno kislino, ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, oceni glede možnosti pojava morebitnih hemoragičnih dogodkov, da se odmerek po potrebi prilagodi (glejte poglavje 4.4).

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi natrijevega pentozan polisulfata pri nosečnicah ni. Študij na živalih glede vpliva na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

Uporaba zdravila elmiron v nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se natrijev pentozan polisulfat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Zato se natrijev pentozan polisulfat med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Informacije o morebitnem vplivu natrijevega pentozan polisulfata na plodnost niso na voljo.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Natrijev pentozan polisulfat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V tem poglavju so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij z natrijevim pentozan polisulfatom, o katerih so poročali v literaturi. Razprave o morebitni povezanosti teh neželenih učinkov z zdravljenjem z natrijevim pentozan polisulfatom v zadevnih publikacijah ni bilo.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so glavobol, omotica in motnje prebavil in dihal, kot so driska, navzea, bolečine v trebuhu in krvavitev iz danke.

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z natrijevim pentozan polisulfatom, so primerljivi s tistimi, o katerih so kvalitativno in kvantitativno poročali pri zdravljenju s placebom.

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so spodaj navedeni v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in po njihovi pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	pogosti	okužbe, gripa
<i>Bolezni krvi in limfnega sistema</i>	občasni	anemija, ekhimoza, krvavitve, levkopenija, trombocitopenija
	neznana pogostnost	motnje strjevanja krvi
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasni	preobčutljivost na svetlobo
	neznana pogostnost	alergijske reakcije
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	občasni	anoreksija, pridobivanje telesne mase, izguba telesne mase
<i>Psihiatrične motnje</i>	občasni	huda čustvena labilnost/depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	glavobol, omotica
	občasni	povečano potenje, nespečnost, hiperkinezija, parestezija
<i>Očesne bolezni</i>	občasni	solzenje, ambliopija
<i>Ušesne bolezni</i>	občasni	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	občasni	dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti	navzea, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, razširjen trebuh, krvavitev iz danke
	občasni	prebavne motnje, bruhanje, razjede v ustih, napenjanje, zaprtost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	periferni edem, alopecija
	občasni	kožni izpuščaji, povečana kožna znamenja
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	pogosti	bolečina v hrbtu
	občasni	mialgija, artralgiya
<i>Bolezni sečil</i>	pogosti	pogosto uriniranje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosti	astenija, bolečina v področju medenice
<i>Preiskave</i>	neznana pogostnost	nepravilno delovanje jeter

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9. Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju je treba bolnike oceniti glede morebitnih neželenih učinkov natrijevega pentozan polisulfata, kot so gastrointestinalni simptomi ali krvavitev. Pri neželenih učinkih bo zdravljenje morda treba prekiniti, dokler se simptomi ne ublažijo, nato se zdravljenje nadaljuje s priporočenim odmerkom po kritičnem ovrednotenju tveganj.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: urologiki, drugi urologiki, oznaka ATC: G04BX15

Mehanizem delovanja

Hipotetični mehanizem delovanja natrijevega pentozan polisulfata vključuje lokalni učinek na mehur po sistemski uporabi in izločanje v urin z vezavo glikozaminoglikanov na okvarjeno sluznico mehurja. Ta vezava glikozaminoglikanov na sluznico mehurja zmanjša priraščanje bakterij na notranjo površino mehurja, zato se zmanjša tudi pogostost okužb. Predvideva se, da natrijev pentozan polisulfata lahko deluje kot pregrada namesto poškodovane sluznice mehurja in protivnetno zaradi svojega protivnetnega delovanja.

Klinična učinkovitost in varnost

V znanstveni literaturi so bile objavljene skupno štiri randomizirane, s placebom kontrolirane, dvojno slepe klinične študije, v katerih so bili vključeni bolniki s sindromom bolečine v mehurju, ki je bil diagnosticiran s citoskopskim pregledom s hidrodistenzijo mehurja ali brez nje, v katerih so ocenjevali učinkovitost peroralnega zdravljenja z natrijevim pentozan polisulfatom. V vseh teh študijah so bolniki poročali o boljšem subjektivnem izboljšanju sindroma bolečega mehurja pri zdravljenju z natrijevim pentozan polisulfatom v primerjavi s placebom. V treh študijah je bila opažena razlika statistično značilna.

Prva študija je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija z načrtovano navzkrižno zasnovo, v kateri so ocenjevali natrijev pentozan polisulfat v primerjavi s placebom. Bolniki so glede na institucijo, v kateri so se zdravili, prejeli 3 x 100 mg ali 2 x 200 mg natrijevega pentozan polisulfata dnevno. 75 bolnikov je bilo randomiziranih v študijo in 62 od njih je študijo zaključilo. Učinkovitost zdravljenja so ocenjevali na podlagi poročanj bolnikov o izboljšanju štirih tipičnih simptomov sindroma bolečega mehurja, tj. bolečina, nujnost, pogostost in nokturija, medtem ko primarni cilj študije ni bil določen. Bolnik je štel kot odzivni bolnik, če so po 3 mesecih zdravljenja poročali o 50-odstotnem izboljšanju za specifičen simptom v primerjavi z izhodiščem. Ocena vseh podatkov, zbranih v študiji, je pokazala, da se je pri vseh štirih simptomih statistično značilno več bolnikov odzvalo na zdravljenje z natrijevim pentozan polisulfatom v primerjavi s placebom:

	Natrijev pentozan polisulfat	Placebo	P-vrednost
Bolečine			
Št. odzivnih bolnikov/skupno (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Povprečno izboljšanje v %*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Nujnost			
Št. odzivnih bolnikov/skupno (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Povprečno izboljšanje v %*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Pogostnost			
Št. odzivnih bolnikov/skupno (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005

Povprečno izboljšanje	-5,1	-0,4	0,002
Nokturija Povprečno izboljšanje*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

(*Povprečje ± st. odkl.)

Naslednji dve študiji sta bili izvedeni po zelo primerljivih dvojno slepih, randomiziranih, s placebom kontroliranih zasnovah večcentrične študije. Bolniki v obeh študijah so se tri mesece zdravili s 3 x 100 mg natrijevega pentozan polisulfata ali placebom. Primarni cilj študije učinkovitosti je bilo splošno izboljšanje, o katerem so bolniki sami poročali po treh mesecih zdravljenja. Bolnike so vprašali, ali čutijo splošno izboljšanje od začetka zdravljenja, in če da, ali je izboljšanje „neznatno“ 25 %, „zmerno“ 50 %, „dobro“ 75 % ali „popolna ozdravitev“ 100 %. Bolniki, ki so poročali najmanj o zmernem (50-odstotnem) izboljšanju, so štel za odzivne bolnike. Sekundarni cilji študije učinkovitosti so vključevali oceno izboljšanja, ki so jo navedli preiskovalci. Uporabljena lestvica za oceno preiskovalcev je vključevala kategorije „slabše“, „ni spremembe“, „sprejemljivo“, „dobro“, „zelo dobro“ in „odlično“. Za odzivnega bolnika je štel bolnik, ki je bil ocenjen z najmanj „dobro“ v primerjavi z izhodiščem. Nadalje so kot sekundarni cilj študije ocenjevali profil volumna praznjenja v treh dneh in učinek zdravljenja na bolečino in nujnost. Učinek na bolečino in nujnost so ocenjevali z istim vprašalnikom kot primarni cilj študije, pri čemer je za odzivnega bolnika štel bolnik z najmanj zmernim (50-odstotnim) izboljšanjem v primerjavi z izhodiščem. Dodatno so učinek na bolečino in nujnost ocenjevali z lestvico od 1 do 5, pri čemer je za odzivnega bolnika štel bolnik z izboljšanjem za najmanj eno stopnjo v primerjavi z izhodiščem.

V prvi od dveh zelo primerljivih študij je bilo vključenih 110 bolnikov, ki so se zdravili tri mesece. Statistično značilna korist natrijevega pentozan polisulfata v primerjavi s placebom je bila dokazana v primarnem cilju študije, pri splošni oceni izboljšanja, o kateri so poročali bolniki, ter pri splošni oceni preiskovalcev. Poleg tega so opazili trend boljše učinkovitosti natrijevega pentozan polisulfata pri samooceni bolnikov glede izboljšanja bolečine in nujnosti kljub drugačnemu učinku, ki je bil opažen pri oceni nujnosti na lestvici. Dodatno so pozitivne učinke opazili pri profilu praznjenja, čeprav opažene razlike niso bile statistično značilne:

	Natrijev pentozan polisulfat	Placebo	P-vrednost
Odzivni bolniki na osnovi samoocene splošnega izboljšanja	28%	13%	0,04
Odzivni bolniki na osnovi ocene splošnega izboljšanja, o katerem so poročali preiskovalci	26%	11%	0,03
Odzivni bolniki glede bolečine in nujnosti			
Bolečina (zmerno/50-odstotno izboljšanje)	27%	14%	0,08
Lestvica bolečine (izboljšanje za 1 točko)	46%	29%	0,07
Siljenje k uriniranju (zmerno/50-odstotno izboljšanje)	22%	11%	0,08
Lestvica nujnosti (izboljšanje za 1 točko)	39%	46%	ni značilno
Povprečno zmanjšanje ocene bolečine glede na izhodišče	0,5	0,2	ni značilno
Spremembe značilnosti praznjenja glede na izhodišče			
Povprečna količina praznjenja (cc)	9,8	7,6	ni značilno
Povečanje za ≥ 20 cc (% točk)	30	20	ni značilno
Skupna dnevna količina urina (cc)	+60	-20	ni značilno
Število praznjenj dnevno	-1	-1	ni značilno
3 praznjenja manj dnevno (% točk)	32	24	ni značilno
Nokturija	-0,8	-0,5	ni značilno

Druga od dveh zelo primerljivih študij je vključevala 148 bolnikov in pokazala statistično značilno korist natrijevega pentozan polisulfata v primerjavi s placebom, ki je bila dokazana pri oceni skupnega izboljšanja, o katerem so poročali bolniki, kot primarnem cilju študije, in pri oceni skupnega izboljšanja, o katerem so poročali preiskovalci. Vse ocene so upoštevale bolečino in nujnost. Trend

boljše učinkovitosti pri uporabi natrijevega pentozan polisulfata je bil opažen pri izboljšanih spolnih odnosih:

	Natrijev pentozan polisulfat	Placebo	P-vrednost
Odzivni bolniki na osnovi samoocene splošnega izboljšanja	32%	16%	0,01
Odzivni bolniki na osnovi ocene splošnega izboljšanja, o katerem so poročali preiskovalci	36%	15%	0,002
Odzivni bolniki glede bolečine in nujnosti			
Bolečina (zmerno/50-odstotno izboljšanje)	38%	18%	0,005
Lestvica bolečine (izboljšanje za 1 točko)	66%	51%	0,04
Siljenje k uriniranju (zmerno/50-odstotno izboljšanje)	30%	18%	0,04
Odzivni bolniki glede bolečine in nujnosti	61%	43%	0,01
Izboljšani spolni odnosi	31%	18%	0,06
Spremembe količine praznjenja glede na izhodišče			
Povprečna količina praznjenja (cc)	+20,4	-2,1	ni značilno
Povečanje za ≥ 20 cc (% točk)	40	24	0,02
Skupna dnevna količina urina (cc)	+3	-42	ni značilno

Četrta študija je bila izvedena po dvojno slepi, dvojno zakriti, večfaktorski zasnovi in je ocenjevala učinke natrijevega pentozan polisulfata in hidroksizina v eni študiji. Bolniki so bili randomizirani v štiri skupine zdravljenja in so bili zdravljeni šest mesecev s 3 x 100 mg natrijevega pentozan polisulfata, 1 x 50 mg hidroksizina, obema učinkovinama ali placebom. Analiza odzivnih bolnikov na osnovi globalne ocene odziva, o katerem so poročali bolniki po 24 tednih zdravljenja, je bila opredeljena kot primarna cilj študije. Globalno oceno odziva so ocenjevali s 7-stopenjsko lestvico, pri kateri lahko bolniki ocenijo svoj globalni odziv v primerjavi z izhodiščem kot občutno slabši, zmerno slabši, nekoliko slabši, brez sprememb, nekoliko izboljšan, zmerno izboljšan ali občutno izboljšan. Udeleženci, ki so poročali o eni od zadnjih dveh kategorij, so štel za bolnike, odzivne na zdravljenje. Ukrepi sekundarnega rezultata so vključevali indeks simptomov in problemov intersticijskega cistitisa po O'Leary-Santu, lestvico simptomov univerze v Wisconsinu, simptome bolečine/nelagodja in nujnosti, o katerih so poročali bolniki, in rezultate dnevnika 24-urnega praznjenja. Primerjava bolnikov, ki so prejeli natrijev pentozan polisulfat, z bolniki, ki natrijevega pentozan polisulfata niso prejeli (neodvisno od zdravljenja s peroralnim hidroksizinom), ni pokazala statistično značilne razlike med obema skupinama, vendar je bil opažen trend boljše učinkovitosti za primarni cilj študije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z natrijevim pentozan polisulfatom (samostojno ali v kombinaciji s hidroksizinom) (20 od 59, 34 %), v primerjavi z bolniki, ki natrijevega pentozan polisulfata niso prejeli, morda pa so prejeli hidroksizin (11 od 62, 18 %, $p = 0,064$):

	Natrijev pentozan polisulfat	Placebo
Število randomiziranih bolnikov	59	62
Število odzivnih bolnikov (%)	20 (34)	11 (18)
Število popolnih podatkov o sekundarnem cilju študije (%)	49 (83)	47 (76)
Povprečna ocena bolečine \pm st. odkl. (0-9)	-1,2 \pm 1,9	-0,7 \pm 1,8
Povprečna ocena nujnosti \pm st. odkl. (0-9)	-1,2 \pm 1,6	-0,9 \pm 1,6
Povprečna pogostnost v 24 urah \pm st. odkl.	-0,7 \pm 4,8	-0,9 \pm 6,3
Povprečni indeks simptomov intersticijskega cistitisa \pm st. odkl. (0-20)	-2,6 \pm 3,4	-1,7 \pm 3,5
Povprečni indeks problemov pri intersticijskem cistitisu \pm st. odkl. (0-16)	-2,6 \pm 3,5	-1,9 \pm 2,8
Povprečna ocena intersticijskega cistitisa glede na univerzo v Wisconsinu \pm st. odkl. (0-42)	-6,2 \pm 8,9	-6,7 \pm 8,2

Zbirna analiza zgoraj opisanih podatkov iz kliničnih študij, kontroliranih s placebom, je bila izvedena, da se oceni, ali imajo bolniki, ki peroralno jemljejo natrijev pentozan polisulfat, jasne koristi od zdravljenja. Ta zbirna analiza je pokazala, da je bil delež bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje z natrijevim pentozan polisulfatom, s klinično značilnim izboljšanjem njihove celotne ocene, bolečine in nujnosti, približno dvakrat večji od deleža ustreznih odzivnih bolnikov pri zdravljenju s placebom:

	Natrijev pentozan polisulfat	Placebo
ocena globalnega odziva (95-odstotni interval zaupanja)	33,0 % (27,1 %–39,4 %)	15,8% (11,6 %–21,2 %)
bolečine (95-odstotni interval zaupanja)	32,7% (26,0 %–40,3 %)	14,2% (9,6 %–20,6 %)
nujnost (95-odstotni interval zaupanja)	27,4% (21,1 %–34,8 %)	14,2% (9,6 %–20,6 %)

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Manj kot 10 % peroralno danega natrijevega pentozan polisulfata se počasi absorbira iz gastrointestinalnega trakta in se v sistemskem obtoku pojavlja v obliki nespremenjenega natrijevega pentozan polisulfata ali njegovih presnovkov. Vse študije opisujejo zelo nizko sistemsko razpoložljivost nespremenjenega natrijevega pentozan polisulfata po peroralnem dajanju. Splošno je poročana sistemska biološka uporabnost natrijevega pentozan polisulfata po peroralnem dajanju manjša od 1 %.

Porazdelitev

Pri zdravih prostovoljcih enkratni parenteralni odmerek radioaktivno označenega natrijevega pentozan polisulfata vodi do progresivnega privzema skupne radioaktivnosti v jetrih, vranici in ledvicah (50 min po 1 mg/kg i.v.: 60 % odmerka v jetrih, 7,7 % v vranici; 3 h po odmerjanju: 60 % v jetrih in vranici ter 13 % v mehurju).

Biotransformacija

Natrijev pentozan polisulfat se presnavlja predvsem z desulfacijo v jetrih in vranici ter depolimerizacijo v ledvicah.

Izločanje

Navidezni razpolovni čas natrijevega pentozan polisulfata v plazmi je odvisen od načina dajanja zdravila. Medtem ko se natrijev pentozan polisulfat pri i.v. dajanju hitro izloči iz obtoka, je navidezni razpolovni čas v plazmi po peroralnem dajanju v razponu 24–34 ur. V skladu s tem se pričakuje, da peroralno dajanje natrijevega pentozan polisulfata trikrat dnevno povzroči kopičenje natrijevega pentozan polisulfata v prvih 7 dneh dajanja (faktor kopičenja 5–6,7).

Po peroralnem dajanju se neabsorbiran natrijev pentozan polisulfat izloči večinoma nespremenjen z blatom. Približno 6 % uporabljenega odmerka natrijevega pentozan polisulfata se je izločilo z urinom po desulfaciji in depolimerizaciji.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in dolgoročni kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinka natrijevega pentozan polisulfata na vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvojno toksičnost niso preučevali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

plastenka
3^oleta
Po prvem odprtju uporabite v 30 dneh.

pretisni omot
21 mesecev

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

plastenka
Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju plastenke glejte poglavje 6.3.

pretisni omot
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z za otroke varno zaporko iz polipropilena z 90 kapsulami.
Pretisni omot (PVC/Aclar/aluminij) z 90 (9 x 10) kapsulami.

Velikost pakiranja: 90 kapsul.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstrasse 1–3
D-81479 München
Tel. št.: +49 (0) 89/7 49 87-0
Faks: +49 (0) 89/7 49 87-142
E-naslov: contact@bene-arzneimittel.de

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstr. 1–3
81479 München
NEMČIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

elmiron 100 mg trde kapsule
natrijev pentozan polisulfat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg natrijevega pentozan polisulfata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju uporabite v 30 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

elmiron 100 mg trde kapsule
natrijev pentozan polisulfat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg natrijevega pentozan polisulfata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1189/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

elmiron 100 mg trde kapsule
natrijev pentozan polisulfat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg natrijevega pentozan polisulfata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju uporabite v 30 dneh.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1189/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

elmiron 100 mg trde kapsule
natrijev pentozan polisulfat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

bene-Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

elmiron 100 mg trde kapsule natrijev pentozan polisulfat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo elmiron in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo elmiron
3. Kako jemati zdravilo elmiron
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila elmiron
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo elmiron in za kaj ga uporabljamo

elmiron je zdravilo, ki vsebuje učinkovino natrijev pentozan polisulfat. Potem ko vzamete zdravilo, to zdravilo preide v urin in se veže na sluznico mehurja ter pomaga oblikovati zaščitni sloj.

Zdravilo elmiron se uporablja pri odraslih za zdravljenje **sindroma bolečega mehurja**, za katerega so značilne številne majhne krvavitve ali značilne lezije na steni mehurja, zmerna do močna bolečina in pogosto siljenje k uriniranju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo elmiron

Ne jemljite zdravila elmiron:

- če ste **alergični** na natrijev pentozan polisulfat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **krvavite** (razen menstrualne krvavitve).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila elmiron se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če čakate na operacijo;
- če imate motnje strjevanja krvi ali povečano tveganje krvavitev ter jemljete zdravilo, ki zavira strjevanje krvi;
- če ste kdaj imeli zmanjšano število trombocitov zaradi učinkovine heparin;
- če imate zmanjšano delovanje jeter ali ledvic.

Otroci in mladostniki

Zdravilo elmiron **ni priporočljivo** pri otrocih, mlajših od 18 let, saj varnost in učinkovitost v tej skupini nista bili ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo elmiron

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, zlasti če jemljete zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi, ali protibolečinska zdravila, ki zmanjšujejo strjevanje krvi.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo elmiron **ni priporočljivo** med nosečnostjo ali dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo elmiron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo elmiron

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

1 kapsula, trikrat dnevno

Zdravnik bo ocenil vašo odzivnost na zdravilo elmiron vsakih 6 mesecev.

Način uporabe

Kapsule vzemite cele s kozarcem vode najmanj eno uro pred obrokom ali dve uri po obroku.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila elmiron, kot bi smeli

Obvestite zdravnika, če ste vzeli prevelik odmerek. Prenehajte jemati zdravilo elmiron, če nastopijo neželeni učinki, vse dokler ti ne izginejo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo elmiron

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so bili opaženi z naslednjo pogostnostjo:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- okužbe, gripa;
- glavobol, bolečine v hrbtu;
- omotica;
- siljenje na bruhanje, prebavne motnje, driska, bolečine v trebuhu, povečan trebuh;
- krvavitev iz danke;
- kopičenje tekočine v rokah ali nogah;
- izpadanje las in dlak;

- šibkost, bolečina v predelu medenice (bolečina v spodnjem delu trebuha);
- potreba po pogostejšem uriniranju kot običajno;
- nepravilno delovanje jeter.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- pomanjkanje trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic;
- krvavitve, vključno z majhno krvavitvijo pod kožo;
- motnje strjevanja krvi;
- alergijske reakcije, povečana občutljivost na svetlobo;
- izguba teka, pridobivanje ali izguba telesne mase;
- močna nihanja razpoloženja ali depresija;
- povečano potenje, nespečnost;
- nemir;
- neobičajni občutki, kot so zbadanje, mravljinčenje in srbenje;
- solzenje, t.i. »leno oko« (ambliopija);
- zvonjenje ali brnenje v ušesih;
- oteženo dihanje;
- prebavne motnje, bruhanje, vetrovi, oteženo izločanje blata;
- razjede v ustih;
- kožni izpuščaji, povečana kožna znamenja;
- bolečine v sklepih ali mišicah.

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- motnje strjevanja krvi;
- alergijske reakcije;
- nepravilno delovanje jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila elmiron

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Plastenka

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po prvem odprtju uporabite v 30 dneh. Po tem obdobju morebitne preostale kapsule zavržite.

Pretisni omot

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo elmiron

- Učinkovina je natrijev pentozan polisulfat.
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg natrijevega pentozan polisulfata.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat, želatina, titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila elmiron in vsebina pakiranja

Trde kapsule so bele in neprosojne, v plastenki z za otroke varno zaporko ali v plastičnih/aluminijastih pretisnih omotih, pakiranih v škatli.

Ena škatla vsebuje 90 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

BE, BG, CZ, EE, EL, ES, HR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, UK

bene-Arzneimittel GmbH, D-81479 Munich,
Duitsland / Allemagne / Deutschland / Германия / Německo / Saksamaa / Γερμανία / Alemania /
Njemačka / Germany / Pýskaland / Germania / Vācijas / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja /
Niemcy / Alemanha / Nemčija / Nemecko,
Tél / Tel / Тел. / Τηλ / Sími / Tel.: +49 (0)89 749870, contact@bene-arzneimittel.de

DE

Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, D-96045 Bamberg,
Deutschland,
Tel.: +49 (0)951 6043-0, info@dr-pfleger.de

DK, NO

Navamedic AB, Krokslätts Parkgata 4, PO Box 24032, S-400 22 Göteborg,
Sverige,
Tlf: +46 (0)31 3351190, infose@navamedic.com

FI, SE

Navamedic AB, Krokslätts Parkgata 4, PO Box 24032, S-400 22 Göteborg,
Sverige,
Puh/Tel: +46 (0)31 3351190, infose@navamedic.com

FR

Inresa SAS, 1 rue Jean Monnet, F-68870 Bartenheim,
France,
Tél: +33 (0)389 707660, info@inresa.fr

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/YYYY}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.