

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

elmiron 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 100 mg di polisolfato di pentosano sodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule bianche opache misura 2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

elmiron è indicato per il trattamento della sindrome della vescica dolorosa caratterizzata da glomerulazioni o ulcere di Hunner negli adulti con dolore da moderato a severo, urgenza e frequenza aumentata della minzione (vedere paragrafo 4.4).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di polisolfato di pentosano sodico è di 300 mg/giorno assunto in una capsula da 100 mg per via orale tre volte al giorno.

La risposta al trattamento con polisolfato di pentosano sodico deve essere rivalutata ogni sei mesi. Nel caso in cui non si ottenga alcun miglioramento sei mesi dopo l'inizio del trattamento, il trattamento con polisolfato di pentosano sodico deve essere interrotto. Nei pazienti che rispondono al trattamento, il trattamento con polisolfato di pentosano sodico deve proseguire in modo persistente fintanto che viene mantenuta la risposta.

Popolazioni speciali

Il polisolfato di pentosano sodico non è stato specificatamente studiato in particolari popolazioni di pazienti come anziani o pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.4). Non si raccomanda un aggiustamento della dose per tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di polisolfato di pentosano sodico nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere prese con acqua almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

A causa del debole effetto anticoagulante di polisolfato di pentosano sodico, elmiron non deve essere utilizzato in pazienti con sanguinamento attivo. Le mestruazioni non sono controindicazioni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché la sindrome della vescica dolorosa è una diagnosi di esclusione, altri disturbi urologici, come l'infezione delle vie urinarie o il cancro della vescica, devono essere scartati dal medico prescrittore.

Polisolfato di pentosano sodico è un anticoagulante debole. I pazienti sottoposti a procedure invasive o aventi segni/sintomi di coagulopatia sottostante o altre condizioni di aumentato rischio di sanguinamento [dovuto al trattamento con altri medicinali che influenzano la coagulazione quali anticoagulanti, derivati dell'eparina, trombolitici o antiplastrinici, incluso l'acido acetilsalicilico o medicinali anti-infiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.5)] devono essere sottoposti a valutazione per individuare l'eventuale rischio di eventi emorragici. I pazienti con anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina o da polisolfato di pentosano sodico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con polisolfato di pentosano sodico.

Insufficienza epatica o renale

elmiron non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale. Poiché è dimostrato che il fegato e il rene contribuiscono all'eliminazione di polisolfato di pentosano sodico, la compromissione della funzionalità epatica o renale può influire sulla farmacocinetica di polisolfato di pentosano sodico. I pazienti con insufficienza epatica o renale rilevante devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con polisolfato di pentosano sodico.

Rari casi di maculopatia pigmentosa sono stati riportati con l'uso di polisolfato di pentosano sodico (PPS), soprattutto in seguito all'utilizzo a lungo termine. I sintomi visivi possono includere disturbi legati a difficoltà di lettura, distorsioni della visione, alterazione della visione dei colori e/o lentezza nell'adattamento ad ambienti scarsamente illuminati o a luce ridotta. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a un esame oculistico per l'individuazione precoce di maculopatia pigmentosa dopo 6 mesi di utilizzo di PPS e, in assenza di riscontri patologici, regolarmente dopo 5 anni di utilizzo (o prima, in caso di disturbi visivi). In caso di riscontri oftalmologici rilevanti, deve invece essere condotto un esame annuale. In tali circostanze si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Uno studio su soggetti sani non ha rivelato interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche tra le dosi terapeutiche di warfarin e polisolfato di pentosano sodico. Non sono stati effettuati altri studi d'interazione.

A causa del debole effetto anticoagulante di polisolfato di pentosano sodico, i pazienti trattati in concomitanza con anticoagulanti, derivati dell'eparina, trombolitici o agenti antiplastrinici, incluso l'acido acetilsalicilico, o medicinali anti-infiammatori non steroidei devono essere sottoposti a valutazione per individuare eventuali eventi emorragici in modo da aggiustare la dose se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di polisolfato di pentosano sodico in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sugli animali per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

elmiron non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se polisolfato di pentosano sodico o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Pertanto, polisolfato di pentosano sodico non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni su un potenziale impatto di polisolfato di pentosano sodico sulla fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Polisolfato di pentosano sodico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il paragrafo seguente elenca gli eventi avversi segnalati nella letteratura dagli studi clinici con polisolfato di pentosano sodico. La potenziale correlazione tra questi eventi avversi e il trattamento con polisolfato di pentosano sodico non è stata discussa nelle rispettive pubblicazioni.

Gli eventi avversi più comuni segnalate dagli studi clinici sono cefalea, capogiro e eventigastro-intestinali quali diarrea, nausea, dolore addominale e sanguinamento del retto.

Gli eventi avversi segnalati durante il trattamento con polisolfato di pentosano sodico erano comparabili a quelli riportati durante il trattamento con placebo per quanto riguarda qualità e quantità.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Gli eventi avversi sono elencati di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e per frequenza. Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Infezioni, influenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune	Anemia, ecchimosi, emorragia, leucopenia, trombocitopenia
	Non nota	Disturbi della coagulazione
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Fotosensibilità
	Non nota	Reazioni allergiche
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Anoressia, aumento ponderale, calo ponderale
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Labilità emotiva severa/depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea, capogiro
	Non comune	Sudorazione aumentata, insonnia, ipercinesia, parestesia
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non comune	Lacrimazione, ambliopia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune	Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea, diarrea, dispepsia, dolore addominale, addome ingrossato, emorragia rettale

	Non comune	Indigestione, vomito, ulcera della bocca, flatulenza, stipsi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Edema periferico, alopecia
	Non comune	Eruzione cutanea, aumento delle dimensioni dei nevi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore dorsale
	Non comune	Mialgia, artralgia
<i>Patologie renali e delle vie urinarie</i>	Comune	Aumentata frequenza della minzione
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, dolore pelvico
<i>Esami diagnostici</i>	Non nota	Anomalie della funzionalità epatica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio accidentale, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione per individuare i potenziali effetti avversi di polisolfato di pentosano sodico quali i sintomi gastrointestinali o il sanguinamento. In caso di reazioni avverse, il trattamento deve essere interrotto fino alla scomparsa dei sintomi e può successivamente essere ripreso alla dose raccomandata dopo avere eseguito un bilancio critico dei rischi che comporta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, altri urologici, codice ATC: G04BX15.

Meccanismo d'azione

L'ipotetico meccanismo d'azione di polisolfato di pentosano sodico include un effetto locale nella vescica dopo la somministrazione sistemica e l'escrezione nell'urina legando i glicosaminoglicani alla mucosa vescicale alterata. Il legame dei glicosaminoglicani alla mucosa vescicale riduce l'aderenza batterica nella superficie interna della vescica, con una conseguente riduzione anche dell'incidenza delle infezioni. Si ipotizza che una potenziale funzione di barriera svolta da polisolfato di pentosano sodico in sostituzione della mucosa uroteliale danneggiata possa contribuire, unitamente all'attività anti-infiammatoria di polisolfato di pentosano sodico.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella letteratura scientifica sono stati pubblicati complessivamente quattro studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo in cui sono stato arruolati prospetticamente pazienti con sindrome della vescica dolorosa diagnosticata mediante esame cistoscopico con o senza idrodilatazione della vescica. Tali studi hanno valutato l'efficacia del trattamento orale con polisolfato di pentosano sodico. In tutti questi studi, i pazienti sottoposti a trattamento con polisolfato di pentosano sodico hanno riferito un miglioramento soggettivo della sindrome della vescica dolorosa più marcato rispetto ai pazienti trattati con placebo. In tre studi, la differenza osservata era chiaramente significativa dal punto di vista statistico.

Il primo era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con un disegno crossover pianificato che metteva a confronto polisolfato di pentosano sodico e il placebo. A seconda

dell'istituto di appartenenza, i pazienti sono stati trattati con dosi giornaliere di 3x100 mg o 2x200 mg di polisolfato di pentosano sodico. Nello studio sono stati randomizzati 75 pazienti, 62 dei quali hanno completato lo studio. L'efficacia del trattamento è stata valutata sulla base del miglioramento riferito dal paziente su quattro sintomi tipici della sindrome della vescica dolorosa: dolore, urgenza, frequenza e nicturia, senza definizione dell'endpoint primario. Sono stati conteggiati come rispondenti al trattamento i pazienti che, dopo tre mesi di trattamento, hanno riferito un miglioramento del 50 % rispetto al basale in relazione a un sintomo specifico. Una valutazione della totalità dei dati prodotti dallo studio ha mostrato che per tutti e quattro i sintomi un maggior numero di pazienti statisticamente significativo ha risposto al trattamento con polisolfato di pentosano sodico rispetto al placebo:

	Polisolfato di pentosano sodico	Placebo	Valore p
Dolore			
N. rispondenti/totale (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
% media di miglioramento*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Urgenza			
N. rispondenti/totale (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
% media di miglioramento*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Frequenza			
N. rispondenti/totale (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Media di miglioramento	-5,1	-0,4	0,002
Nicturia			
Media di miglioramento*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

(*Media ± SD)

I due studi seguenti sono stati condotti mediante disegni di studio altamente confrontabili, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, multicentrici. I pazienti di entrambi gli studi sono stati trattati per tre mesi con 3x100 mg di polisolfato di pentosano sodico o con placebo. L'endpoint primario di efficacia dello studio era il miglioramento complessivo riferito dal paziente stesso dopo tre mesi di trattamento. Ai pazienti è stato chiesto se avessero avvertito miglioramenti complessivi dall'inizio del trattamento e, in caso affermativo, se il miglioramento fosse stato "leggero" (25 %), "moderato" (50 %) "significativo" (75 %) o "guarigione completa" (100 %). I pazienti che hanno riferito un miglioramento almeno moderato (50 %) sono stati conteggiati come rispondenti al trattamento. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la valutazione del miglioramento da parte degli sperimentatori. La scala utilizzata per la valutazione da parte degli sperimentatori includeva le categorie "peggio", "nessun cambiamento", "abbastanza bene", "bene", "molto bene" e "benissimo". È stato definito rispondente al trattamento il paziente la cui valutazione rispetto al basale corrispondeva almeno a "bene". Inoltre, sono stati valutati come endpoint secondari i profili dei volumi di svuotamento minzionale nel corso di tre giorni e l'effetto del trattamento sul dolore e sull'urgenza. L'impatto sul dolore e sull'urgenza è stato valutato tramite lo stesso questionario dell'endpoint primario in cui un rispondente al trattamento è stato definito come un paziente con miglioramento almeno moderato (50 %) rispetto al basale. Inoltre l'impatto sul dolore e sull'urgenza è stato valutato tramite una scala fino a 5 punti, dove un rispondente al trattamento è stato definito come un paziente con miglioramento corrispondente ad almeno 1 punto rispetto al basale.

Al primo dei due studi altamente confrontabili hanno partecipato 110 pazienti sottoposti a un trattamento di tre mesi. È stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo di polisolfato di pentosano sodico rispetto al placebo per quanto riguarda l'endpoint primario, la valutazione complessiva del miglioramento da parte dei pazienti, così come nella valutazione complessiva da parte degli sperimentatori. Inoltre, è stata osservata una tendenza a una migliore efficacia di polisolfato di pentosano sodico in relazione all'autovalutazione di una riduzione del dolore e dell'urgenza da parte dei pazienti, a differenza dell'effetto osservato per la valutazione dell'urgenza tramite la scala. Inoltre sono stati osservati effetti positivi per quanto concerne il profilo dei volumi di svuotamento minzionale, sebbene le differenze osservate non fossero statisticamente significative:

	Polisolfato di pentosano sodico	Placebo	Valore p
Rispondenti in base all'autovalutazione del			

miglioramento complessivo effettuata dai pazienti stessi	28%	13%	0,04
Rispondenti in base alla valutazione del miglioramento complessivo effettuata dagli sperimentatori	26%	11%	0,03
Rispondenti riguardo a dolore e urgenza			
Dolore (moderato/miglioramento del 50 %)	27%	14%	0,08
Scala del dolore (miglioramento di 1 punto)	46%	29%	0,07
Urgenza di minzione (moderata/miglioramento del 50 %)	22%	11%	0,08
Scala di urgenza (miglioramento di 1 punto)	39%	46%	ns
Riduzione media nel punteggio del dolore rispetto al basale	0,5	0,2	ns
Variazioni rispetto al basale delle caratteristiche di svuotamento minzionale			
Volume medio vuotato per minzione (cc)	9,8	7,6	ns
Aumento di ≥ 20 cc (% pazienti)	30	20	ns
Volume giornaliero totale di urina (cc)	+60	-20	ns
Minzioni al giorno	-1	-1	ns
3 Minzioni in meno al giorno (% pazienti)	32	24	ns
Nicturia	-0,8	-0,5	ns

Il secondo dei due studi altamente comparativi cui hanno partecipato 148 pazienti, ha mostrato un aumento statisticamente significativo del beneficio di polisolfato di pentosano sodico rispetto al placebo sul miglioramento complessivo riferito dal paziente e valutato come endpoint primario e sul miglioramento complessivo valutato dallo sperimentatore e su tutte le valutazioni del dolore e dell'urgenza. Inoltre, è stata osservata una tendenza ad una migliore efficacia con il trattamento con polisolfato di pentosano sodico nel migliorare i rapporti sessuali:

	Polisolfato di pentosano sodico	Placebo	Valore p
Rispondenti in base all'autovalutazione del miglioramento complessivo effettuata dai pazienti stessi	32%	16%	0,01
Rispondenti in base alla valutazione del miglioramento complessivo effettuata dagli sperimentatori	36%	15%	0,002
Rispondenti per quanto riguarda dolore e urgenza			
Dolore (moderato/miglioramento del 50 %)	38%	18%	0,005
Scala del dolore (miglioramento di 1 punto)	66%	51%	0,04
Urgenza di minzione (moderata/miglioramento del 50 %)	30%	18%	0,04
Rispondenti riguardo a dolore e urgenza	61%	43%	0,01
Miglioramento del rapporto sessuale	31%	18%	0,06
Variazioni del volume di svuotamento rispetto al basale			
Volume medio vuotato per minzione (cc)	+20,4	-2,1	ns
Aumento di ≥ 20 cc (% pazienti)	40	24	0,02
Volume giornaliero totale di urina (cc)	+3	-42	ns

Il quarto studio seguiva un disegno multifattoriale in doppio cieco, a doppio trattamento fittizio (double-dummy) e valutava gli effetti di polisolfato di pentosano sodico e dell'idrossizina in uno studio. I pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi di trattamento e sono stati trattati per sei mesi con 3x100 mg di polisolfato di pentosano sodico, 1x50 mg di idrossizina, con entrambi i trattamenti attivi o con placebo. È stata definita come endpoint primario un'analisi del rispondente sulla base di una valutazione globale della risposta del paziente dopo 24 settimane di trattamento. La valutazione globale della risposta è stata esaminata in base a una scala fino a 7 punti, in cui i pazienti

possono valutare la loro risposta globale rispetto al basale come decisamente peggiore, moderatamente peggiore, leggermente peggiore, nessun cambiamento, leggermente migliore, moderatamente migliore o notevolmente migliore. I partecipanti che hanno segnalato una delle ultime due categorie sono stati definiti come rispondenti al trattamento. Le misure degli esiti secondari comprendevano valori in base a O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index, University of Wisconsin Symptom score, sintomi di dolore/disagio e urgenza riferiti dai pazienti e i risultati di un diario minzionale di 24 ore. Il confronto tra i pazienti trattati con polisolfato di pentosano sodico e quelli non trattati con polisolfato di pentosano sodico (indipendentemente dal trattamento con idrossizina orale) non ha rivelato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi; tuttavia è stato osservato che l'efficacia dell'endpoint primario tendeva a migliorare nei pazienti trattati con polisolfato di pentosano sodico (in monoterapia o in associazione con idrossizina) (20 su 59, 34 %) rispetto ai pazienti non trattati con polisolfato di pentosano sodico, anche se eventualmente trattati con idrossizina (11 su 62, 18 %, valore p 0,064):

	Polisolfato di pentosano sodico	Placebo
N. randomizzati	59	62
N. rispondenti (%)	20 (34)	11 (18)
N. dati completi per endpoint secondario (%)	49 (83)	47 (76)
Punteggio medio dolore \pm SD (0-9)	-1,2 \pm 1,9	-0,7 \pm 1,8
Punteggio medio urgenza \pm SD (0-9)	-1,2 \pm 1,6	-0,9 \pm 1,6
Frequenza media 24 ore \pm SD	-0,7 \pm 4,8	-0,9 \pm 6,3
Indice medio sintomi IC \pm SD (0-20)	-2,6 \pm 3,4	-1,7 \pm 3,5
Indice medio problemi IC \pm SD (0-16)	-2,6 \pm 3,5	-1,9 \pm 2,8
Punteggio medio IC Wisconsin \pm SD (0-42)	-6,2 \pm 8,9	-6,7 \pm 8,2

È stata condotta un'analisi combinata dei dati sopra descritti provenienti da studi clinici controllati con placebo per valutare se i pazienti che assumono oralmente polisolfato di pentosano sodico ottenessero un chiaro beneficio dal trattamento. Questa analisi combinata ha mostrato che la percentuale di pazienti rispondenti al trattamento con polisolfato di pentosano sodico con un miglioramento clinicamente rilevante per quanto concerne valutazione complessiva, dolore e urgenza era di circa 2 volte superiore alle rispettive percentuali di risposta al trattamento con placebo:

	Polisolfato di pentosano sodico	Placebo
Valutazione globale della risposta (95 % IC)	33,0 % (27,1 % - 39,4 %)	15,8 % (11,6 % - 21,2 %)
Dolore (95 % IC)	32,7 % (26,0 % - 40,3 %)	14,2 % (9,6 % - 20,6 %)
Urgenza (95 % IC)	27,4 % (21,1 % - 34,8 %)	14,2 % (9,6 % - 20,6 %)

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Meno del 10 % di polisolfato di pentosano sodico somministrato per via orale viene lentamente assorbito dal tratto gastrointestinale ed è disponibile nella circolazione sistemica in forma di polisolfato di pentosano sodico invariato o dei suoi metaboliti. Tutti gli studi descrivono una disponibilità sistemica molto bassa di polisolfato di pentosano sodico invariato dopo la somministrazione orale. Nel complesso, la biodisponibilità sistemica segnalata dopo la somministrazione orale di polisolfato di pentosano sodico è inferiore all'1 %.

Distribuzione

In volontari sani, una singola somministrazione parenterale di polisolfato di pentosano sodico marcato radioattivamente porta ad un progressivo assorbimento della radioattività totale da parte di fegato,

milza e reni (50 minuti dopo 1 mg/kg i.v.: 60 % della dose nel fegato, 7,7 % nella milza; 3 ore dopo il dosaggio: 60 % nel fegato e nella milza e 13 % nella vescica).

Biotrasformazione

Polisolfato di pentosano sodico è ampiamente metabolizzato per desolfatazione nel fegato e nella milza e per depolimerizzazione nei reni.

Eliminazione

L'emivita plasmatica apparente di polisolfato di pentosano sodico dipende dalla via di somministrazione. Mentre polisolfato di pentosano sodico viene eliminato rapidamente dalla circolazione nella somministrazione i.v., l'emivita plasmatica apparente dopo la somministrazione orale si situa nell'intervallo di 24-34 ore. Pertanto, la somministrazione orale di polisolfato di pentosano sodico tre volte al giorno dovrebbe portare all'accumulo di polisolfato di pentosano sodico nei primi sette giorni di somministrazione (fattore di accumulo 5-6,7).

Dopo la somministrazione orale polisolfato di pentosano sodico non assorbito è escreto prevalentemente invariato nelle feci. Circa il 6 % della dose somministrata di polisolfato di pentosano sodico è stato escreto con le urine dopo desolfatazione e depolimerizzazione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno a lungo termine.

L'effetto di polisolfato di pentosano sodico sulla tossicità per la riproduzione e lo sviluppo non è stato indagato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio

Involucro della capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Flacone
3 anni
Utilizzare entro 45 giorni dalla prima apertura.

Blister
21 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone
Mantenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

Blister

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone HDPE con chiusura antimanomissione e a prova di bambino di PP con 90 capsule.

Flacone HDPE con chiusura antimanomissione e a prova di bambino di PP con 100 capsule.

Blister in PVC/aclar-alluminio con 90 (9x10) capsule.

Flacone

Confezione di 90 capsule.

Confezione di 300 (3 flaconi x 100) capsule.

Blister

Confezione di 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstrasse 1-3

D-81479 Monaco

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

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

e-mail: contact@bene-arzneimittel.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

EU/1/17/1189/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstr. 1 - 3
81479 Monaco
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

elmiron 100 mg capsule rigide
polisolfato di pentosano sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 100 mg di polisolfato di pentosano sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 capsule rigide
3 flaconi
300 (3x100) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.
Utilizzare entro 45 giorni dalla prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 Monaco, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1189/001 90 capsule rigide

EU/1/17/1189/003 300 (3 flaconi x 100) capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠⠠

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

elmiron 100 mg capsule rigide
polisolfato di pentosano sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 100 mg di polisolfato di pentosano sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

elmiron 100 mg capsule rigide
polisolfato di pentosano sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 100 mg di polisolfato di pentosano sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide
100 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Utilizzare entro 45 giorni dalla prima apertura.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bene-Arzneimittel GmbH, PO Box 710269, 81452 Monaco, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1189/001 90 capsule rigide

EU/1/17/1189/003 300 (3 flaconi x 100) capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

elmiron 100 mg capsule rigide
polisolfato di pentosano sodico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

bene-Arzneimittel GmbH

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

elmiron 100 mg capsule rigide polisolfato di pentosano sodico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è elmiron e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere elmiron
3. Come prendere elmiron
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare elmiron
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è elmiron e a cosa serve

elmiron è un medicinale contenente il principio attivo polisolfato di pentosano sodico. Dopo essere stato assunto, il medicinale passa nell'urina e si fissa al rivestimento della vescica favorendo la formazione di uno strato protettivo.

elmiron è usato nei pazienti adulti per trattare la **sindrome della vescica dolorosa** caratterizzata da numerosi sanguinamenti di lieve entità o lesioni distintive sulla parete della vescica, dolore da moderato a severo e dall'urgenza di urinare frequentemente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere elmiron

Non prenda elmiron

- **se è allergico** al principio attivo polisolfato di pentosano sodico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- **se ha sanguinamento** (diverso dal sanguinamento mestruale).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere elmiron se:

- deve essere sottoposto a un'operazione chirurgica;
- soffre di un disturbo della coagulazione sanguigna o di rischio aumentato di sanguinamento, a causa dell'uso di un medicinale che inibisce la coagulazione sanguigna;
- ha mai avuto un numero ridotto di piastrine del sangue causato da un medicinale denominato eparina;
- soffre di ridotta funzionalità epatica o renale.

Rari casi di disturbi retinici (maculopatia pigmentosa) sono stati riportati con l'uso di elmiron (soprattutto in seguito all'utilizzo a lungo termine). Informi immediatamente il medico se manifesta alterazioni visive come difficoltà di lettura, distorsioni della visione, alterazione della visione dei

colori e/o una maggiore lentezza nell'adattamento ad ambienti scarsamente illuminati o a luce ridotta. Il medico valuterà insieme a lei l'opportunità di proseguire il trattamento. Per la rilevazione precoce dei disturbi retinici, saranno eseguiti regolari esami oculistici.

Bambini e adolescenti

L'uso di elmiron **non è raccomandato** nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

Altri medicinali ed elmiron

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico o il farmacista in particolare se sta utilizzando medicinali che impediscono la coagulazione sanguigna o antidolorifici che riducono la coagulazione sanguigna.

Gravidanza e allattamento

elmiron **non è raccomandato** durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

elmiron non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

elmiron contiene sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere elmiron

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

1 capsula, 3 volte al giorno

Il medico valuterà la sua risposta a elmiron ogni 6 mesi.

Modo d'uso

Prenda le capsule intere con un bicchiere d'acqua, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.

Se prende più elmiron di quanto deve

Informi il medico in caso di sovradosaggio. Se si verificano effetti indesiderati, interrompa l'assunzione di elmiron, fino alla scomparsa degli effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere elmiron

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con le seguenti frequenze.

Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- infezioni, influenza
- cefalea, dolore dorsale
- capogiro
- nausea, indigestione, diarrea, dolore addominale, addome ingrossato;
- sanguinamento del retto;
- accumulo di liquidi nelle braccia e nelle gambe;
- perdita dei capelli;
- debolezza, dolore pelvico (basso addome);
- necessità di urinare con maggiore frequenza rispetto al solito;
- funzionalità epatica anormale.

Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100

- scarsità di piastrine, globuli rossi o globuli bianchi;
- sanguinamento, incluso lieve sanguinamento sottocutaneo;
- reazioni allergiche, aumento della sensibilità alla luce;
- perdita di appetito, aumentoponderale o calo ponderale;
- sbalzi di umore severi o depressione;
- sudorazione aumentata, insonnia;
- irrequietezza;
- sensazioni anomale, come formicolio, vellicio o prurito;
- lacrimazione eccessiva, occhio ambliopico (occhio pigro);
- acufeni;
- difficoltà respiratorie;
- indigestione, vomito, flatulenza, stitichezza;
- ulcera della bocca;
- eruzione cutanea, aumento delle dimensioni dei nevi;
- dolore articolare o muscolare

Non noti: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili;

- disturbi della coagulazione sanguigna;
- reazioni allergiche;
- funzionalità epatica anormale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare elmiron

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- **flacone**

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Mantenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

Utilizzare entro 45 giorni dalla prima apertura. Smaltire le restanti capsule dopo questo periodo.

- **blister**

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene elmiron

- Il principio attivo è polisolfato di pentosano sodico.
Una capsula rigida contiene 100 mg di polisolfato di pentosano sodico.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, stearato di magnesio, gelatina, biossido di titanio (E171).

Descrizione dell’aspetto di elmiron e contenuto della confezione

Le capsule rigide sono bianche e non trasparenti, fornite in un flacone di plastica con chiusura a prova di bambino o blister in plastica/alluminio, confezionate in un cartone.

- **flacone**

Ciascun cartone contiene 90 capsule.

Ciascun cartone contiene 300 (3 flaconi x 100) capsule.

- **blister**

Ciascun cartone contiene 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

BG, CZ, EE, EL, IS, IT, CY, LV, MT, PT, RO, SK

bene-Arzneimittel GmbH, D-81479 Munich,
Германия / Německo / Saksamaa / Γερμανία / Germany / Pýskaland / Germania / Vācija / Il-
Ġermanja / Alemanha / Nemecko,
Tel / Тел. / Τηλ / Sími / Tel.: +49 (0)89 749870, contact@bene-arzneimittel.de

AT

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH, Leystraße 129, A-1200 Wien,
Österreich,

Tel.: +43 (0) 1 330 06 71-0, mail@sigmapharm.at

BE, LU, NL

Lamepro B.V., Burgemeester Guljélaan 2, NL-4837 CZ Breda,
Pays-Bas, Nederland, Niederlande,
Tél/Tel: +31 (0)76 5600030, lamepro@lamepro.nl

DE

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH, D-96045 Bamberg,
Deutschland,
Tel.: +49 (0)951 6043-0, info@dr-pfleger.de

DK, NO

Navamedic AB, Göteborgsvägen 74, S-433 63 Sävedalen,
Sverige,
Tlf: +46 (0)31 3351190, infose@navamedic.com

ES

Lacer S.A., Sardenya 350, 08025 Barcelona,
España,
Tel: +34 (0)934465300, infog@lacer.es

FI, SE

Navamedic AB, Göteborgsvägen 74, S-433 63 Sävedalen,
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

HR

MEDICOPHARMACIA d.o.o., Pere Budmanija 5, 10000 Zagreb,
Hrvatska,
Tel: + 385 1 55 84 604

HU

Kéri Pharma Hungary Kft., 4032 Debrecen, Bartha B. u. 7,
Magyarország,
Tel.: +36 52 431 313

IE

Consilient Health, Block 2A Richview Office Park, Clonskeagh, Dublin 14, D14 Y0A5
Ireland,
Tel: +353 (0) 1 2057760, irishoffice@consilienthealth.com

LT

UAB Norameda, Meistrų g. 8A, LT-02189 Vilnius,
Lietuva,
Tel. +370 5 2306499

PL

Norameda Polska Sp. z o.o., Al. Bzów 17/1, PL-05-509 Józefosław,
Polska,
Tel.: +48 (0) 504 278 778, kontakt@norameda.pl

SI

Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana,
Slovenija,
Tel: +386(0) 1 235 07 00, info@lenis.si

UK

Consilient Health Ltd., 1 Church Road, Richmond upon Thames, Surrey, TW9 2QE
United Kingdom,
Tel: +44 (0)20 3751 1888, infouk@consilienthealth.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/YYYY}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.