

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

elmiron 100 mg, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg pentosanpolysulfatnatrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Hvite, ugjennomsiktige kapsler. Kapselstørrelse 2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

elmiron er indisert til behandling av smertefullt blæresyndrom, kjennetegnet av enten glomerulasjoner eller Hunners sår hos voksne med moderate til alvorlige smerter, sterk vannlatingstrang og hyppig sykelig trang til vannlating (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen av pentosanpolysulfatnatrium er 300 mg/dag, tatt peroralt som én 100 mg kapsel, tre ganger daglig.

Respons på behandling med pentosanpolysulfatnatrium bør vurderes på nytt hver 6. måned. Dersom ingen forbedring er nådd 6 måneder etter initiering av behandlingen, bør behandling med pentosanpolysulfatnatrium stoppes. Hos pasienter som responderer bør langvarig behandling med pentosanpolysulfatnatrium fortsette så lenge responsen vedvarer.

Spesielle populasjoner

Pentosanpolysulfatnatrium har ikke blitt spesifikt studert i spesielle pasientpopulasjoner som f.eks. eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering anbefales for slike pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pentosanpolysulfatnatrium hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal tas med vann, minst 1 time før måltid eller 2 timer etter måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

På grunn av den svake antikoagulerende effekten av pentosanpolysulfatnatrium skal elmiron ikke brukes av pasienter med aktiv blødning. Menstruasjon er ikke en kontraindikasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Smertefullt blæresyndrom er en ekskluderingsdiagnose, og andre urologiske lidelser, for eksempel urinveisinfeksjon eller blærekreft bør elimineres av foreskriver.

Pentosanpolysulfatnatrium er en svak antikoagulant. Pasienter som gjennomgår invasive operasjoner eller viser tegn/har symptomer på underliggende koagulasjonsforstyrrelser eller annen økt risiko for blødning (som skyldes behandling med andre legemidler som påvirker koagulasjon, f.eks. antikoagulantia, heparinderivater, trombolytiske stoffer eller blodplatehemmere, herunder acetylsalisylsyre, eller ikke-steroide antiinflammatoriske produkter (se pkt. 4.5)) skal vurderes for blødninger. Pasienter med tidligere trombocytopeni induisert av heparin- eller pentosanpolysulfatnatrium skal overvåkes nøye ved behandling med pentosanpolysulfatnatrium.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

elmiron er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det er bevis for at lever og nyre bidrar til utskillelse av pentosanpolysulfatnatrium, og derfor kan nedsatt lever- eller nyrefunksjon påvirke farmakokinetikken til pentosanpolysulfatnatrium. Pasienter med relevant nedsatt lever- eller nyrefunksjon skal overvåkes nøye ved behandling med pentosanpolysulfatnatrium.

Sjeldne tilfeller av pigmentær makulopati har blitt rapportert ved bruk av pentosanpolysulfatnatrium (PPS), spesielt etter langvarig bruk. Symptomer relatert til synet kan inkludere klager om vanskeligheter med å lese, synsforvrengninger, endret fargesyn samt at synet justeres langsommere ved svake eller reduserte lysforhold. Alle pasienter bør ha en oftalmisk undersøkelse etter 6 måneders behandling med PPS for tidlig påvisning av pigmentær makulopati. Hvis ingen patologiske funn påvises, bør regelmessig øyeundersøkelser foretas hvert 5. år (eller tidligere dersom pasienten opplever synsendringer). Dersom det påvises relevante oftalmologiske funn, bør det imidlertid foretas en årlig undersøkelse. I slike situasjoner bør man vurdere å avbryte behandlingen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner mellom behandlingsdoser med warfarin og pentosanpolysulfatnatrium. Ingen ytterligere interaksjonsstudier er blitt utført.

På grunn av den svake antikoagulerende virkningen av pentosanpolysulfatnatrium bør pasienter som samtidig behandles med antikoagulantia, heparinderivater, trombolytiske midler eller blodplatehemmere, herunder acetylsalisylsyre eller ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler vurderes for hemoragiske hendelser, for om nødvendig å tilpasse dosen (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av pentosanpolysulfatnatrium hos gravide kvinner. Studier på dyr med hensyn til reproduksjonstoksicitet har ikke blitt utført.

elmiron er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om pentosanpolysulfatnatrium eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Derfor skal pentosanpolysulfatnatrium ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelig informasjon om de mulige virkningene av pentosanpolysulfatnatrium på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pentosanpolysulfatnatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Følgende avsnitt viser informasjon om bivirkninger rapportert i litteraturen og fra kliniske studier med pentosanpolysulfatnatrium. Den potensielle sammenhengen mellom disse bivirkningene og behandling med pentosanpolysulfatnatrium ble ikke diskutert i de respektive publikasjonene.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i de kliniske studiene var hodepine, svimmelhet og gastrointestinale hendelser som diaré, kvalme, magesmerter og rektal blødning.

Bivirkningene som ble rapportert under behandling med pentosanpolysulfatnatrium var sammenlignbare med de som ble rapportert ved behandling med placebo, med tanke på kvalitet og kvantitet.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt nedenfor, etter MedDRA-organklassesystem og frekvens. Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Vanlige	Infeksjoner, influensa
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Mindre vanlige	Anemi, ekkymose, blødning, leukopeni, trombocytopeni
	Ikke kjent	Koagulasjonsforstyrrelser
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige	Lysfølsomhet
	Ikke kjent	Allergiske reaksjoner
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Mindre vanlige	Anoreksi, vektøkning, vekttap
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Mindre vanlige	Alvorlig emosjonell labilitet/depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Mindre vanlige	Økt svetting, søvnløshet, hyperkinesi, parestesi
<i>Øyesykdommer</i>	Mindre vanlige	Tåreflod, amblyopi
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	Mindre vanlige	Tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Mindre vanlige	Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	Kvalme, diaré, dyspepsi, magesmerter, oppblåst mage, rektal blødning
	Mindre vanlige	Fordøyelsesbesvær, oppkast, munnsår, flatulens, forstoppelse

Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Perifert ødem, alopesi
	Mindre vanlige	Utslett, økt føflekkstørrelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggmerter
	Mindre vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Hyppig vannlating
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, bekkensmerter
Undersøkelser	Ikke kjent	Leverfunksjonsforstyrrelser

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldingssystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved utilsiktet overdose bør pasienter evalueres for potensielle bivirkninger av pentosanpolysulfatnatrium som gastrointestinale symptomer eller blødninger. Ved bivirkninger kan behandlingen seponeres inntil symptomene avtar, og behandlingen bør fortsette ved anbefalt dose etter en kritisk vurdering av risikoene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: urologika, andre urologika, ATC-kode: G04B X15.

Virkningsmekanisme

Etter systemisk administrasjon av pentosanpolysulfatnatrium og utskillelse i urinen, beskrives en hypotetisk virkningsmekanisme som en lokal effekt i blæren der glykosaminoglykaner bindes til det defekte slimet i blæren. Denne bindingen av glykosaminoglykaner til slimet i blæren reduserer bakteriell adheranse på innsiden av blæren, noe som fører til reduksjon i antall infeksjoner. Det er antatt at i tillegg til den antiinflammatoriske aktiviteten, kan pentosanpolysulfatnatriums potensielle funksjon som en barriere i stedet for det skadde uroteliale slimet spille en rolle.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt har det, i vitenskapelig litteratur, blitt publisert fire randomiserte placebokontrollerte, dobbeltblindede kliniske studier som evaluerer effekten ved peroral behandling med pentosanpolysulfatnatrium. Pasienter i studiene var diagnostisert med interstitiell cystitt (smertefull blæresyndrom) ved hjelp av cystoskopisk undersøkelse, med eller uten hydrodistensjon i blæren. I alle disse studiene rapporterte pasientene en mer subjektiv forbedring av interstitiell cystitt under behandling med pentosanpolysulfatnatrium, sammenlignet med placebo. I tre studier var den observerte forskjellen tydelig statistisk signifikant.

Den første studien var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med et planlagt overkrysningsdesign, som evaluerte pentosanpolysulfatnatrium kontra placebo. Avhengig av hvilken institusjon pasienter deltok på, ble de behandlet med enten 3 x 100 mg eller 2 x 200 mg pentosanpolysulfatnatrium per dag. 75 pasienter ble randomisert inn i studien, og 62 av dem fullførte studien. Effekten av behandlingen ble evaluert basert på forbedringer pasientene rapporterte innen fire typiske symptomer på interstitiell cystitt: smerte, sterk vannlatingstrang, vannlatingshyppighet og nokтури. Det ble ikke definert et primært endepunkt. En pasient ble regnet som en responder på behandlingen hvis det ble rapportert en 50 % forbedring etter tre måneder med behandling, sammenlignet med baseline for et bestemt symptom. En evaluering av alle data generert i studien viste

at det var statistisk signifikant flere pasienter som responderte på behandling med pentosanpolysulfatnatrium sammenlignet med placebo, for alle fire symptomene:

	pentosanpolysulfatnatrium	placebo	p-verdi
Smerter			
Antall repondere / total (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Gjennomsnittlig. forbedring (%)*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Sterk vannlatingstrang (urgency)			
Antall repondere / total (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Gjennomsnittlig. forbedring (%)*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Vannlatingshyppighet			
Antall respondere / total (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Gjennomsnittlig. forbedring	-5,1	-0,4	0,002
Nokturi			
Gjennomsnittlig. forbedring*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

(*Gjennomsnittlig ± Standardavvik)

Følgende to studier ble utført i henhold til svært sammenlignbare dobbelt blindede, randomiserte, placebokontrollerte multisenterstudier. Pasientene i begge studiene ble behandlet i tre måneder, enten med 3 x 100 mg pentosanpolysulfatnatrium eller med placebo. Det primære endepunktet for effekt i studien var den generelle forbedringen pasienten selv rapporterte etter tre måneders behandling. Pasientene ble spurt om de følte seg generelt bedre siden behandlingen startet, og i så fall hvorvidt forbedringen var «liten», 25 %, «moderat», 50 %, «stor», 75 % eller «fullstendig kurert», 100 %. Pasienter som minimum rapporterte «moderat» (50 %) forbedring ble betraktet som respondere. De sekundære endepunktene for effekt inkluderte de undersøkende legenes evaluering av forbedringen. Skalaen de undersøkende legene brukte til vurderingen inkluderte kategoriene: «verre», «ingen endring», «rimelig god», «god», «meget god» og «svært god». En responder ble definert som en pasient vurdert til å ha minimum «god» respons sammenlignet med baseline. Videre ble profilen for tømmevolum over tre dager og behandlingens påvirkning på smerter og sterk vannlatingstrang vurdert som sekundære endepunkter. Påvirkningen på smerter og sterk vannlatingstrang ble evaluert via samme spørreskjema som det primære endepunktet, med en responder definert som en pasient med minst moderat (50 %) forbedring sammenlignet med baseline. I tillegg ble påvirkningen på smerter og sterk vannlatingstrang evaluert via en fempunkts skala, der en responder ble definert som en pasient med minst ettpunkts forbedring sammenlignet med baseline. 110 pasienter ble innmeldt og behandlet i tre måneder i den første av to svært sammenlignbare studier. En statistisk signifikant fordel med pentosanpolysulfatnatrium sammenlignet med placebo ble demonstrert over det primære endepunktet, pasientenes samlede egenvurdering av forbedring samt den undersøkende legens samlede evaluering. Videre ble det observert en tendens til bedre effekt med pentosanpolysulfatnatrium ifølge pasientenes egenvurdering av forbedringer når det gjaldt smerter og sterk vannlatingstrang, til tross for en avvikende effekt observert for vurderingen av sterk vannlatingstrang via skalaen. I tillegg ble det observert en positiv effekt på profilen for tømning, selv om de observerte forskjellene ikke var statistisk signifikante:

	pentosanpolysulfatnatrium	placebo	p-verdi
Respondere basert på pasientens egenvurdering av generell forbedring	28 %	13 %	0,04
Respondere basert på undersøkernes vurdering av generell forbedring	26 %	11 %	0,03
Respondere for smerter og sterk vannlatingstrang			
Smerter (moderat / 50 % forbedring)	27 %	14 %	0,08
Smerteskala (ettpunkts forbedring)	46 %	29 %	0,07
Sterk vannlatingstrang (moderat / 50 % forbedring)	22 %	11 %	0,08
Sterk vannlatingstrangskala (ettpunkts forbedring)	39 %	46 %	ns
Gjennomsnittlig reduksjon i smertescore fra baseline	0,5	0,2	ns
Endringer fra baseline i blæretømmingskarakteristikk			
Snittvolum per tømning (cc)	9,8	7,6	ns
Økning på ≥ 20 cc (% poeng)	30	20	ns
Totalt daglig urinvolum (cc)	+60	-20	ns
Tømminger per dag	-1	-1	ns
3 færre tømminger per dag (%-poeng)	32	24	ns
Nokturi	-0,8	-0,5	ns

I den andre av de to svært sammenlignbare studiene deltok 148 pasienter, og der ble det påvist en statistisk signifikant fordel med pentosanpolysulfatnatrium i forhold til placebo, ut fra pasientenes vurdering av generell forbedring i forhold til det primære endepunktet og undersøkernes vurdering av generell forbedring. Alle vurderinger gjaldt smerter og sterk vannlatingstrang. Det ble observert en tendens til bedre samleie med pentosanpolysulfatnatrium:

	pentosanpolysulfatnatrium	placebo	p-verdi
Respondere basert på pasientens egenvurdering av generell forbedring	32 %	16 %	0,01
Respondere basert på undersøkernes vurdering av generell forbedring	36 %	15 %	0,002
Respondere for smerte og sterk vannlatingstrang			
Smerter (moderat / 50 % forbedring)	38 %	18 %	0,005
Smerteskala (ettpunkts forbedring)	66 %	51 %	0,04
Sterk vannlatingstrang (moderat / 50 % forbedring)	30 %	18 %	0,04
Respondere for smerter og sterk vannlatingstrang	61 %	43 %	0,01
Forbedret samleie	31 %	18 %	0,06
Endringer fra baseline tømmingsvolum			
Snittvolum per tømning (cc)	+20,4	-2,1	ns
Økning på ≥ 20 cc (% poeng)	40	24	0,02
Totalt daglig urinvolum (cc)	+3	-42	ns

Den fjerde studien fulgte et dobbeltblindet, «dobbel-dummy» multifaktorielt design, og evaluerte virkningen av pentosanpolysulfatnatrium og hydroksyzin i én studie. Pasientene ble randomisert til fire behandlingsgrupper, og ble behandlet i seks måneder, enten med 3 x 100 mg, pentosanpolysulfatnatrium, 1 x 50 mg hydroksyzin, begge de aktive behandlingene eller placebo. En responderanalyse basert på en pasientrapportert global responsvurdering (GRA – «Global Response Assessment») etter 24 uker med behandling ble definert som det primære endepunktet. GRA-vurderingen ble gjort med en syvpunkts sentrert skala, der pasientene kan vurdere global respons sammenlignet med baseline som markant verre, en del verre, litt verre, ingen endring, liten forbedring,

moderat forbedring eller markant forbedring. Deltakere som rapporterte en av de to sistnevnte kategoriene ble definert som respondere på behandlingen. Sekundære utfallsmålinger inkluderte O’Leary-Sant ICs Symptom- and Problem Indeks, University of Wisconsin Symptom score, smerter/ubehag og sterk vannlatingstrang rapportert av pasienter og resultatet fra en døgnkontinuerlig blæretømmingsdagbok. Sammenligning av pasientene som mottok pentosanpolysulfatnatrium med pasientene som ikke mottok pentosanpolysulfatnatrium (enten alene eller i kombinasjon med hydrokyszin) viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene. Det ble imidlertid observert bedre effekt for det primære endepunktet hos pasienter som ble behandlet med pentosanpolysulfatnatrium (enten alene eller i kombinasjon med hydrokyszin) (20 av 59, dvs. 34 %), sammenlignet med pasienter som ikke ble behandlet med pentosanpolysulfatnatrium, men som kanskje mottok hydrokyszin (11 av 62, dvs. 18 %, p0,064).

	pentosanpolysulfatnatrium	placebo
Ant. randomiserte pasienter	59	62
Ant. respondere (%)	20 (34)	11 (18)
Data for antall fullførte sekundære endepunkter (%)	49 (83)	47 (76)
Gjennomsnittlig smerte-score ± SD (0–9)	-1,2 ± 1,9	-0,7 ± 1,8
Gjennomsnittlig sterk vannlatingstrang-score ± SD (0–9)	-1,2 ± 1,6	-0,9 ± 1,6
Gjennomsnittlig døgnfrekvens ± SD	-0,7 ± 4,8	-0,9 ± 6,3
Gjennomsnittlig IC-symptomindeks ± SD (0–20)	-2,6 ± 3,4	-1,7 ± 3,5
Gjennomsnittlig IC-problemindeks ± SD (0–16)	-2,6 ± 3,5	-1,9 ± 2,8
Gjennomsnittlig Wisconsin IC-score ± SD (0–42)	-6,2 ± 8,9	-6,7 ± 8,2

En samlet analyse av dataene som beskrives ovenfor fra placebokontrollerte kliniske studier ble gjort for å evaluere hvorvidt pasienter som tok pentosanpolysulfatnatrium peroralt hadde en tydelig fordel av behandlingen. Denne samlede analysen viste at prosentvis andel av pasienter som responderte på behandling med pentosanpolysulfatnatrium og rapporterte en klinisk relevant forbedring i deres egen totalvurdering av smerter og sterk vannlatingstrang var omtrent dobbelt så høy sammenlignet med de respektive rater for respondere som fikk placebo:

	pentosanpolysulfatnatrium	placebo
GRA (95 % CI)	33,0 % (27,1 % – 39,4 %)	15,8 % (11,6 % – 21,2 %)
Smerter (95 % CI)	32,7 % (26,0 % – 40,3 %)	14,2 % (9,6 % – 20,6 %)
Sterk vannlatingstrang (95 % CI)	27,4 % (21,1 % – 34,8 %)	14,2 % (9,6 % – 20,6 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mindre enn 10 % av peroralt administrert pentosanpolysulfatnatrium absorberes langsomt fra mage- og tarmkanalen, og er tilgjengelig i kretsløpet i form av uendret pentosanpolysulfatnatrium eller dets metabolitter. Alle studier beskriver svært lav systemisk tilgjengelighet av uendret pentosanpolysulfatnatrium etter oral administrasjon. Totalt er den rapporterte systemiske biotilgjengeligheten etter peroral administrasjon av pentosanpolysulfatnatrium under 1 %.

Distribusjon

Hos friske frivillige deltakere resulterte én parenteral administrering av radioaktivt merket pentosanpolysulfatnatrium til et progressivt opptak av total radioaktivitet i leveren, milten og nyrene (50 minutter etter 1 mg/kg, intravenøst: 60 % av dosen i leveren, 7,7 % i milten; tre timer etter dosering: 60 % i leveren pluss milten og 13 % i blæren).

Biotransformasjon

Pentosanpolysulfatnatrium metaboliseres i stor grad via desulfatering i leveren og milten og depolymerisering i nyrene.

Eliminasjon

Den tilsynelatende halveringstiden til pentosanpolysulfatnatrium i plasma avhenger av administrasjonsveien. Selv om pentosanpolysulfatnatrium elimineres raskt fra sirkulasjon ved intravenøs administrasjon, er den tilsynelatende halveringstiden i plasma etter peroral administrasjon i området 24–34 timer. Følgelig er peroral administrasjon av pentosanpolysulfatnatrium tre ganger daglig forventet å føre til akkumulering av pentosanpolysulfatnatrium over de første syv dagene med administrasjon (akkumulasjonsfaktor 5–6,7).

Etter peroral administrasjon skiller hovedsakelig ikke-absorbert pentosanpolysulfatnatrium ut i uendret form via avføringen. Ca. 6 % av den administrerte dosen med pentosanpolysulfatnatrium ble skilt ut via urinen etter desulfatering og depolymerisering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller langsiktig karsinogenitet.

Pentosanpolysulfatnatriums effekt på reproduksjons- og utviklingstoksitet har ikke blitt undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Flaske
3 år
Etter første åpning: brukes innen 45 dager.

Blisterpakning
21 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flaske
Hold flasken tett lukket, for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av flasken, se pkt. 6.3.

Blisterpakning
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med 90 kapsler med barnesikret lukkeanordning laget av PP.

HDPE-flaske med 100 kapsler med barnesikret lukkeanordning laget av PP.

Blisterpakning av PVC/Aclar-aluminium med 90 (9 x 10) kapsler

Flaske

Pakningsstørrelse: 90 kapsler.

Pakningsstørrelse: 300 (3 flasker x 100) kapsler.

Blisterpakning

Pakningsstørrelse: 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstrasse 1-3

D-81479 München

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

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

e-post: contact@bene-arzneimittel.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

EU/1/17/1189/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2 juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

elmiron 100 mg harde kapsler
pentosanpolysulfatnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg pentosanpolysulfatnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 harde kapsler
3 flasker
300 (3 x100) harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Etter første åpning: brukes innen 45 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket, for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1189/001 90 harde kapsler

EU/1/17/1189/003 300 (3 flasker x100) harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT



17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

elmiron 100 mg, harde kapsler
pentosanpolysulfatnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg pentosanpolysulfatnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELEFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1189/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT



17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKENS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

elmiron 100 mg harde kapsler
pentosanpolysulfatnatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg pentosanpolysulfatnatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 harde kapsler
100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter første åpning: brukes innen 45 dager.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket, for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1189/001 90 harde kapsler

EU/1/17/1189/003 300 (3 flasker x 100) harde kapsler

13. BATCHNUMMER, DONASJON OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

elmiron 100 mg harde kapsler
pentosanpolysulfatnatrium

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

bene-Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONASJON OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

elmiron 100 mg, harde kapsler pentosanpolysulfatnatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva elmiron er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker elmiron
3. Hvordan du bruker elmiron
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer elmiron
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva elmiron er og hva det brukes mot

elmiron er et legemiddel som inneholder virkestoffet pentosanpolysulfatnatrium. Etter at du har tatt legemidlet, går det i urinen og festes til blærens slimhinne. Det bidrar dermed til å danne et beskyttende lag.

elmiron brukes hos voksne for å behandle smertefullt **blæresyndrom** som kjennetegnes av mange små blødninger eller karakteristiske sår (lesjoner) på blæreveggen, moderate til alvorlige smerter og en hyppig trang til å urinere.

2. Hva du må vite før du bruker elmiron

Bruk ikke elmiron:

- dersom du er **allergisk** overfor pentosanpolysulfatnatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du blør** (annet enn menstruasjonsblødning)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker elmiron, dersom du:

- skal opereres
- har en blodkoagulasjonsforstyrrelse eller økt risiko for blødning, for eksempel ved at du bruker et legemiddel som hindrer blodkoagulering
- noensinne har hatt et redusert antall blodplater som følge av legemidlet heparin
- har nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Sjeldne tilfeller av sykdom på netthinnen (pigmentær makulopati) er rapportert ved bruk av elmiron (spesielt etter langvarig bruk). Fortell legen din umiddelbart hvis du opplever synsendringer så som vanskeligheter med å lese, synsforvregninger, endret fargesyn samt at synet justeres langsommere

ved svake eller reduserte lysforhold. Legen din vil diskutere med deg om behandlingen skal fortsette. Ved tidlig påvisning av forstyrrelser på netthinnen, vil øyeundersøkelser bli utført regelmessig.

Barn og ungdom

elmiron **anbefales ikke** for barn under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne gruppen.

Andre legemidler og elmiron

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotek, spesielt hvis du bruker legemidler som hindrer blodkoagulering, eller smertestillende midler som hindrer blodkoagulering.

Graviditet og amming

elmiron **anbefales ikke** ved graviditet eller amming.

Kjøring og bruk av maskiner

elmiron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

elmiron inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker elmiron

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

1 kapsel, 3 ganger daglig.

Legen din vil vurdere om du har utbytte av behandling med elmiron hver 6. måned.

Bruksmåte

Ta kapslene hele med et glass vann, minst 1 time før eller 2 timer etter måltid.

Dersom du tar for mye av elmiron

Meld fra til legen din, i tilfelle overdose. Slutt å ta elmiron hvis det oppstår bivirkninger, helt til de opphører.

Dersom du har glemt å ta elmiron

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt kapsel.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger har blitt observert med følgende hyppighet:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Infeksjoner, influensa
- Hodepine, rygg smerter
- Svimmelhet
- Kvalme, dårlig fordøyelse, diaré, magesmerter, oppblåst mage
- Blødning i endetarm
- Væskeoppsamling (hevelse) i armer eller ben
- Håravfall
- Svakhet, smerte i bekken (nedre del av magen) smerter
- Må urinere oftere enn vanlig
- Unormal leverfunksjon

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Mangel på blodpater, røde eller hvite blodceller
- Blødninger, herunder små blødninger under huden (blåmerker)
- Allergiske reaksjoner, økt følsomhet for lys
- Manglende appetitt, vektøkning eller vekttap
- Alvorlige humørsvingninger eller depresjon
- Økt svetting, søvnløshet
- Rastløshet
- Unormal følelse av prikking, kribling og kløe
- Rennende øyne, nedsatt synsevne (amblyopi)
- Ringing eller summing i ørene
- Pustevansker
- Fordøyelsesbesvær, oppkast, tarmgass, vansker med avføring
- Munnsår
- Hudutslett, økt føflekkstørrelse
- Smerter i ledd eller muskler

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås utfra tilgjengelige data

- Koagulasjonsforstyrrelser
- Allergiske reaksjoner
- Unormal leverfunksjon

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer elmiron

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- **flaske**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hold flasken tett lukket, for å beskytte mot fuktighet.

Etter første åpning: brukes innen 45 dager. Kast eventuelle gjenværende kapsler etter denne perioden.

- **blisterpakning**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av elmiron

- Virkestoffet er pentosanpolysulfatnatrium.
En hard kapsel inneholder 100 mg pentosanpolysulfatnatrium.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, gelatin og titanoksid (E171).

Hvordan elmiron ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene er hvite og ugjennomsiktige, og leveres i en plastflaske med barnesikret lukkeanordning eller blisterpakninger av plast/aluminium, pakket i en eske.

- **flaske**

Hver eske inneholder 90 kapsler.

Hver eske inneholder 300 (3 flasker x 100) kapsler.

- **blisterpakning**

Hver eske inneholder 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstrasse 1-3
D-81479 München
tlf: +49 (0)89 749870
faks: +49 (0)89 74987142
e-post: contact@bene-arzneimittel.de

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

bene-Arzneimittel GmbH, D-81479 Munich,
Германия / Německo / Saksamaa / Γερμανία / Germany / Þýskaland / Germania / Vācijas / Il-
Ġermanja / Alemanha / Nemecko,
Tel / Τел. / 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, info@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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> , og på nettstedet til www.felleskatalogen.no .