

elmiron

ⓘ R EF

Navamedic

Kapsel, hård 100 mg

(vita, ogenomskinliga kapslar, storlek 2)

urologiska medel, övriga urologiska medel

Aktiv substans:

Pentosanpolysulfatnatrium

ATC-kod:

G04BX15

Läkemedel från Navamedic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 04.09.2019.

Indikationer

elmiron är indicerat för behandling av ulcerös eller icke ulcerös interstitiell cystit hos vuxna med måttlig till svår smärta, trängningar och ökad miktionsfrekvens (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Pentosanpolysulfatnatrium har en svag antikoagulerings effekt, varför Elmiron inte får användas hos patienter med aktiv blödning. Menstruation utgör inte en kontraindikation.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos pentosanpolysulfatnatrium är 300 mg per dag, som tas oralt med en 100 mg kapsel tre gånger dagligen. Svaret på behandling med pentosanpolysulfatnatrium bör utvärderas var sjätte månad. Om ingen förbättring har skett inom sex månader efter behandlingsstarten bör behandlingen med pentosanpolysulfatnatrium avbrytas. För patienter som svarar på pentosanpolysulfatnatrium bör behandlingen fortsätta så länge de svarar på den.

Särskilda populationer

Pentosanpolysulfatnatrium har inte studerats hos särskilda patientpopulationer som t.ex. äldre eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ingen dosjustering rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av pentosanpolysulfatnatrium hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Kapslarna ska tas med vatten minst 1 timme före måltider eller 2 timmar efter måltider.

Varningar och försiktighet

Interstitiell cystit är en uteslutningsdiagnos och andra urologiska störningar, till exempel urinvägsinfektion eller cancer i urinblåsan, ska uteslutas av förskrivaren.

Pentosanpolysulfatnatrium är en svag antikoagulant. Patienter som genomgår invasiva ingrepp eller visar tecken/symtom på underliggande koagulopati eller annan ökad blödningsrisk (på grund av behandling med andra läkemedel som påverkar koaguleringen som t.ex. antikoagulantia, heparinderivat, trombolytiska medel eller trombocythämmande medel inklusive acetylsalicylsyra eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (se avsnitt Interaktioner)) ska utvärderas beträffande blödningar. Patienter som har en historia av heparininducerad eller pentosanpolysulfatnatrium-inducerad trombocytopeni bör övervakas noga vid behandling med pentosanpolysulfatnatrium.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

elmiron har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom det har påvisats att levern och njurarna bidrar till att eliminera pentosanpolysulfatnatrium, kan en nedsatt lever- eller njurfunktion inverka på farmakonetiken för pentosanpolysulfatnatrium. Patienter med relevant nedsatt lever- eller njurfunktion bör övervakas noga vid behandling med pentosanpolysulfatnatrium.

Sällsynta fall av makulopati har rapporterats vid användning av pentosanpolysulfatnatrium (PPS), speciellt efter långvarig användning. Synrelaterade symptom kan innefatta klagomål på lässvårigheter och långsam anpassning till miljöer med svagt eller reducerat ljus. Alla patienter bör få regelbundna oftalmiska

undersökningar för tidig upptäckt av makulopati, särskilt de med långvarig användning av PPS. I sådana situationer bör upphörande av behandlingen övervägas.

Interaktioner

En studie av friska personer visade inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner mellan terapeutiska doser med warfarin och pentosanpolysulfatnatrium. Inga ytterligare interaktionsstudier har utförts.

På grund av pentosanpolysulfatnatriums svaga antikoaguleringsseffekt bör patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia, heparinderivat, trombolytiska medel eller trombocythämmande medel inklusive acetylsalicylsyra eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, utvärderas beträffande blödningar i syfte att vid behov anpassa dosen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kategori B:2.

Det finns inga data från användning av pentosanpolysulfatnatrium hos gravida kvinnor. Inga djurstudier som avser testning av reproduktionstoxicitet genomfördes. Elmiron rekommenderas inte under graviditeten.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om pentosanpolysulfatnatrium eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Pentosanpolysulfatnatrium bör inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig information om hur pentosanpolysulfatnatrium eventuellt inverkar på fertiliteten.

Trafik

Pentosanpolysulfatnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I följande avsnitt förtecknas de biverkningar som har rapporterats i litteraturen från kliniska studier med pentosanpolysulfatnatrium. Det potentiella sambandet mellan dessa biverkningar, behandlingen och pentosanpolysulfatnatrium diskuterades inte i respektive publikationer.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats från de kliniska studierna är huvudvärk, yrsel och gastrointestinala besvär som diarré, illamående, buksmärta och blödning från ändtarmen.

De biverkningar som rapporterats vid behandling med pentosanpolysulfatnatrium liknar de som rapporterats vid behandling med placebo vad gäller kvalitet och kvantitet.

Tabellsammanfattning av biverkningar

Nedan anges biverkningar efter MedDRA systemorganklass och frekvens. Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner, influensa
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Anemi, ekkymos, blödning, leukopeni, trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Koagulationsrubbing
Immunsystemet	Mindre vanliga	Fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Anorexi, viktökning, viktninskning
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Svår emotionell instabilitet/depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Ökad svettning, hyposomni, hyperkinesi, parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Tårbildning, amblyopi
Öron	Mindre vanliga	Tinnitus
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré, dyspepsi, buksmärter, utspänd buk, rektal blödning
	Mindre vanliga	Matsmältningsproblem, kräkningar, sår i munnen flatulens, förstoppning

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Perifert ödem, alopeci
	Mindre vanliga	Utslag, förstörade leverfläckar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
	Mindre vanliga	Muskelvärk, ledvärk
Njurar och urinvägar	Vanliga	Förhöjd urineringsfrekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, bäckensmärta
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Onormal leverfunktion

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Vid en oavsiktlig överdosering ska patienter utvärderas för potentiella biverkningar av pentosanpolysulfatnatrium, till exempel

gastrointestinala symtom eller blödningar. Om biverkning inträffar kan behandlingen avbrytas tillfälligt tills symtomen avtar och sedan fortsätta med rekommenderad dos efter en avvägning av riskerna.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den hypotetiska verkningsmekanismen för pentosanpolysulfatnatrium omfattar en lokal effekt i urinblåsan efter systemisk administrering och utsöndring i urinen genom bindning av glykosaminoglykaner till urinblåsans skadade mukosa. Denna bindning av glykosaminoglykaner till urinblåsans mukosa minskar bakterieadherensen på insidan av urinblåsan och därmed även infektionsincidensen. Det antas att pentosanpolysulfatnatrium kan ha en inverkan på urinblåsans skadade mukosa som potentiell barriär och att pentosanpolysulfatnatrium har en anti-inflammatorisk effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Sammanlagt har fyra randomiserade placebokontrollerade, dubbelblinda och prospektiva kliniska studier som omfattade patienter med interstitiell cystit som diagnostiserats via cystoskopi med eller utan hydrodistention av urinblåsan (uttänjning av urinblåsan genom instillation av vätska) för att utvärdera effekten av oral behandling med pentosanpolysulfatnatrium, publicerats i vetenskapliga tidskrifter. I samtliga av dessa studier rapporterade patienter en större subjektiv förbättring av interstitiell cystit vid behandling med pentosanpolysulfatnatrium jämfört med placebo. I tre studier var den observerade skillnaden klart statistiskt signifikant.

Den första studien var dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad med en planerad överkorsningsplan för att utvärdera pentosanpolysulfatnatrium gentemot placebo. Beroende på vilken sjukvårdsinrättning som patienterna behandlades på fick de antingen 3 x 100 mg eller 2 x 200 mg pentosanpolysulfatnatrium per dag. 75 patienter randomiserades till studien och 62 av dem fullföljde studien.

Behandlingseffektiviteten utvärderades baserat på den patientrapporterade förbättringen av fyra typiska symtom på interstitiell cystit: smärta, trängningar, ökad miktionsfrekvens och nocturi, inget primärt effektmått fastställdes. En patient ansågs svara på behandlingen om en 50-procentig förbättring jämfört med utgångsvärdet rapporterades för ett specifikt symtom efter tre månaders behandling. En utvärdering av alla uppgifter från studien visade att en större andel av patienterna som genomgick pentosanpolysulfatnatrium-behandling svarade på alla de fyra statistiskt signifikanta symtomen, jämfört med placebo:

	Pentosanpolysulfatnatrium	Placebo	P-värde
Smärta	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Antal patienter som svarade på behandling/totalt antal (%)		15,8 ± 26	
Genomsnittlig förbättring i %*	33,0 ± 35		0,01
Trängningar	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03

Antal patienter som svarade på behandling/totalt antal (%)	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Genomsnittlig förbättring i %*			
Frekvens	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Antal patienter som svarade på behandling/totalt antal (%)		-0,4	
Genomsnittlig förbättring	-5,1		0,002
Nokturi	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04
Genomsnittlig förbättring*			

(*Medel ± standardavvikelse)

De två följande studierna utformades på ett mycket jämförbart sätt som dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier. Patienterna i båda studierna behandlades i tre månader med antingen 3 x 100 mg pentosanpolysulfatnatrium eller placebo. Det primära effektmåttet för studien var en allmän förbättring baserat på självrapporterade uppgifter från patienten efter tre månaders behandling. Patienterna tillfrågades om de upplevde en allmän förbättring sedan behandlingsstarten. Om så var fallet tillfrågades de huruvida förbättringen var "liten" (25 procent), "måttlig" (50 procent), "stor" (75 procent) eller om patienten var "helt botad" (100 procent). Patienter som rapporterade minst en måttlig (50-procentig) förbättring ansågs

svara på behandlingen. I det sekundära effektmåttet ingick studieprövarnas bedömning av förbättringen. Den skala som användes för prövarnas uppskattning inkluderade kategorierna "försämring", "ingen förändring", "någon förbättring", "bra", "mycket bra" och "utmärkt". Patienter vars förbättring bedömdes som minst "bra" jämfört med utgångsvärdet klassades som patienter som svarar på behandlingen. Vidare utvärderades volymtömningsprofiler under tre dagar och inverkan på smärta och trängningar som sekundära effektmått. Faktorerna smärta och trängningar utvärderades med samma frågeformulär som primära effektmått. I detta sammanhang ansågs en patient svara på behandlingen om han eller hon upplevde minst en måttlig (50-procentig) förbättring jämfört med utgångsvärdet. Smärta och trängningar utvärderades även med en fempoängsskala, där patienterna ansågs svara på behandlingen om de upplevde en förbättring motsvarande minst en poäng jämfört med utgångsvärdet.

110 patienter deltog och behandlades i tre månader i den första av de två mycket jämförbara studierna. En statistiskt signifikant nytta med pentosanpolysulfatnatrium jämfört med placebo påvisades enligt det primära effektmåttet, patienternas samlade bedömning av förbättringen och studieprövarnas samlade bedömning. Vidare iaktogs en trend för bättre effektivitet med pentosanpolysulfatnatrium enligt patienternas egenbedömning av en förbättring av smärta och trängningar, trots en avvikelseffekt som iaktogs vid utvärderingen av trängningar med hjälp av skalan. Dessutom iaktogs positiva effekter för tömningsprofilen, även om de skillnader som iaktogs inte var statistiskt signifikanta.

	Pentosanpolysulfatnatrium	Placebo	P-värde
--	----------------------------------	----------------	----------------

Patienter som svarat på behandling baserat på patienternas allmänna förbättring enligt deras egna bedömningar	28%	13%	0,04
Patienter som svarat på behandling baserat på studieprövarnas bedömning av allmän förbättring	26%	11%	0,03
Patienter som svarat på behandling baserat på symtomen smärta och trängningar	27%	14%	0,08
Smärta (måttlig/50 % förbättring)	46%	29%	0,07
Smärtskala (förbättring med en poäng)	22%	11%	0,08
(förbättring med en poäng)	39%	46%	ej signifikant

Urinträngningar (måttlig/50% förbättring) Trängningsskala (förbättring med en poäng)			
Genomsnittlig minskning av smärtpoäng från utgångsvärde	0,5	0,2	ej signifikant
Förändringar från utgångsvärde, tömningsegensk aper	9,8	7,6	ej signifikant
Medelvolym per tömning (cc)	30	20	ej signifikant
Ökning med \geq 20 cc (% poäng)	+60	-20	ej signifikant
Total urinvolym per dag (cc)	-1 32	-1 24	ej signifikant ej signifikant
Tömningar per dag 3 färre tömningar per dag (% poäng)	-0,8	-0,5	ej signifikant
Nokturi			

I den andra av de två studierna med mycket hög jämförbarhet deltog 148 patienter. Studien påvisade en statistiskt signifikant nytta med pentosanpolysulfatnatrium jämfört med placebo enligt den patientrapporterade förbättringen, som utvärderats som primärt effektmått, och studieprövarnas bedömning av den allmänna förbättringen, samt enligt den samlade utvärderade graden av smärta och trängningar. Pentosanpolysulfatnatrium tenderade att ha en mer positiv effekt när det gäller förbättring av samlag:

	Pentosanpolysulfatnatrium	Placebo	P-värde
Patienter som svarade på behandlingen baserat på patienternas egenbedömning av allmän förbättring	32%	16%	0,01
Patienter som svarade på behandlingen baserat på studieprövarnas bedömning av allmän förbättring	36%	15%	0,002
Patienter som svarade på			

behandlingen baserat på symtomen smärta och trängningar	38%	18%	0,005
Smärta (måttlig/50 % förbättring)	66%	51%	0,04
Smärtskala (förbättring med en procentenhet)	30%	18%	0,04
Urinträngningar (måttlig/50% förbättring)	61%	43%	0,01
Patienter som svarade på behandlingen baserat på smärta och trängningar	31%	18%	0,06
Förbättring avseende samlag			
Förändringar från utgångsvärde, tömd volym	+20,4	-2,1	ej signifikant
Medelvolym per tömning (cc)	40	24	0,02

Ökning med \geq 20 cc (% poäng) Total urinvoly per dag (cc)	+3	-42	ej signifikant
--	----	-----	----------------

Den fjärde studien var dubbelblind, dubbel-dummy och multifaktoriell och utvärderade effekterna av pentosanpolysulfatnatrium och hydroxizin i en och samma studie. Patienter randomiserades i fyra behandlingsgrupper och behandlades i sex månader med 3 x 100 mg pentosanpolysulfatnatrium, 1 x 50 mg hydroxizin, båda de aktiva behandlingarna eller placebo. En analys av de patienter som uppvisade behandlingssvar, baserad på en patientrapporterad global svarsbedömning efter 24 veckors behandling, definierades som primärt effektmått. Den globala svarsbedömningen utvärderades enligt en centrerad sjupunktsskala där patienterna kunde bedöma sitt globala behandlingssvar jämfört med utgångsvärdet enligt följande: påtagligt sämre, måttligt sämre, lite sämre, ingen förändring, lite bättre, måttligt bättre eller påtagligt bättre. De deltagare som rapporterade någon av de två sistnämnda kategorierna ansågs svara på behandlingen. Sekundära effektmått omfattade O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index, University of Wisconsin Symptom Score, patientrapporterade symtom på smärta/obehag och trängningar, och resultaten från en 24-timmars tömningsdagbok. En jämförelse mellan de patienter som fick pentosanpolysulfatnatrium och de som inte fick pentosanpolysulfatnatrium (oavsett behandling med oral hydroxizin) visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två grupperna. När det gäller det primära effektmåttet tenderade dock effektiviteten att vara större hos de patienter som behandlades med pentosanpolysulfatnatrium (antingen ensamt

eller i kombination med hydroxizin) (20 av 59, 34 procent) jämfört med de patienter som inte fick pentosanpolysulfatnatrium men som fick hydroxizin (11 av 62, 18 procent, p 0,064):

	Pentosanpolysulfatnatrium	Placebo
Antal randomiserade	59	62
Antal patienter som svarade på behandling (%)	20 (34)	11 (18)
Antal fullständiga sekundära utfallsdata (%)	49 (83)	47 (76)
Medelpoäng smärta ± standardavvikelse (0-9)	-1,2 ± 1,9	-0,7 ± 1,8
Medelpoäng trängningar ± standardavvikelse (0-9)	-1,2 ± 1,6	-0,9 ± 1,6
Medelpoäng trängningar ± standardavvikelse (0-9)	-0,7 ± 4,8	-0,9 ± 6,3
Medelfrekvens 24 tim ± standardavvikelse	-2,6 ± 3,4	-1,7 ± 3,5
Medelfrekvens 24 tim ± standardavvikelse	-2,6 ± 3,5	-1,9 ± 2,8
Medel IC-index symptom ± standardavvikelse (0-20)	-6,2 ± 8,9	-6,7 ± 8,2

Medel IC problem index \pm standardavvikelse (0-16)		
Medelpoäng		
Wisconsin IC \pm standardavvikelse (0-42)		

En poolad analys av de uppgifter som beskrivs ovan från placebokontrollerade kliniska studier genomfördes för att utvärdera om de patienter som tog oral pentosanpolysulfatnatrium hade en tydlig nytta av behandlingen. I denna poolade analys framgick att symtomen smärta och trängningar var omkring dubbelt så stora hos den andel patienter som svarade på behandlingen med pentosanpolysulfatnatrium med en kliniskt relevant förbättring enligt deras allmänna bedömning, jämfört med motsvarande andel patienter i placebogrupper:

	Pentosanpolysulfatnatrium	Placebo
Global svarsbedömning (95 % KI)	33,0 % (27,1-39,4 %)	15,8 % (11,6-21,2 %)
Smärta (95 % KI)	32,7 % (26,0-40,3 %)	14,2 % (9,6-20,6 %)
Trängningar (95 % KI)	27,4 % (21,1-34,8 %)	14,2 % (9,6-20,6 %)

Farmakokinetik

Absorption

Mindre än 10 procent av oralt administrerad pentosanpolysulfatnatrium absorberas långsamt av matspjälkningskanalen och finns tillgänglig i det stora kretsloppet i form av oförändrat pentosanpolysulfatnatrium eller dess metaboliter. Alla studier beskriver en mycket låg systemisk tillgänglighet av oförändrad pentosanpolysulfatnatrium efter oral administrering. Den rapporterade systemiska biotillgängligheten efter oral administrering av pentosanpolysulfatnatrium är totalt sett mindre än 1 procent.

Distribution

En enda parenteral administrering av radioaktivt märkt pentosanpolysulfatnatrium till friska frivilliga ledde till en progressiv upptagning av total radioaktivitet av levern, mjälten och njurarna (50 minuter efter 1 mg/kg intravenöst: 60 procent av dosen i levern, 7,7 procent i mjälten; 3 timmar efter dosering: 60 procent i levern och mjälten och 13 procent i urinblåsan).

Metabolism Pentosanpolysulfatnatrium bryts i stor utsträckning ned genom desulfering i lever och mjälte och depolymerisation i njurarna.

Eliminering

Den märkbara plasmahalveringstiden för pentosanpolysulfatnatrium beror på administreringsvägen. Pentosanpolysulfatnatrium försvinner snabbt från blodcirkulationen vid intravenös administrering, medan den märkbara plasmahalveringstiden vid oral administrering ligger i intervallet 24–34 timmar. Oral administrering av pentosanpolysulfatnatrium tre gånger dagligen förväntas följaktligen leda till en ackumulering av pentosanpolysulfatnatrium under de första sju administreringsdagarna (ackumuleringsfaktor 5–6,7). Det

pentosanpolysulfatnatrium som inte absorberas efter oral administrering utsöndras till övervägande del oförändrat i exkrement. Omkring 6 procent av den administrerade dosen av pentosanpolysulfatnatrium utsöndrades via urin efter desulfering och depolymerisation.

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och långtidsstudier av karcinogenicitet. Effekten av pentosanpolysulfatnatrium på området reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte undersökts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje hård kapsel innehåller 100 mg pentosanpolysulfatnatrium.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa

magnesiumstearat

Kapselns skal

gelatin

titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Flaska

3 år

Används inom 45 dagar efter första öppnandet.

Blister

21 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Flaska

Tillslut flaskan väl. Fuktkänsligt. Förvaringsanvisningar för flaskan efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

Blister

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 100 mg vita, ogenomskinliga kapslar, storlek 2
90 styck flaska (fri prissättning), EF