

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELMİRON 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 100 mg pentosan polisülfat sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz, opak, sert jelatin kapsüller

Kapsül boyutu 2

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELMİRON, erişkinlerde glomerülasyonlarla veya Hunner ülserleri ile karakterize ortadan ağıra kadar seyreden ağrı, idrara sıkışma ve işeme sıklığı ile birliktelik gösteren mesane ağrı sendromu tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Doktorunuz başka bir şekilde önermediği takdirde ELMİRON kapsül günde 3 defa 1 kapsül şeklinde ağız yoluyla uygulanır.

Pentosan polisülfat sodyum tedavisinde tedaviye alınan yanıt her 6 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir. Tedaviye başladıktan 6 ay sonra iyileşme sağlanamaması durumunda,

pentosan polisülfat sodyum ile tedavi durdurulmalıdır. Yanıt veren hastalarda pentosan polisülfat sodyum tedavisine yanıt korunduğu sürece kronik olarak devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Kapsül, yemeklerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Pentosan polisülfat sodyumun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Pentosan polisülfat sodyumun farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pentosan polisülfat sodyumun 18 yaşın altındaki bireylerde kullanımına ait etkililik ve güvenlilik verileri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Pentosan polisülfat sodyumun farmakokinetiği, yaşlı hastalarda incelenmemiştir.

Pentosan polisülfat sodyum, yukarıda belirtilen özel hasta popülasyonlarında özel olarak çalışılmadığından (bkz. Bölüm 4.4), bu hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Pentosan polisülfat sodyum'a ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (hipersensitivite) gösterdiği bilinen hastalarda kontrendikedir.

Pentosan polisülfat sodyumun zayıf antikoagülan etkisi nedeniyle, aktif olarak kanaması olan hastalarda ELMİRON kullanılmamalıdır. Menstrüasyon kontrendikasyon değildir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Mesane ağrısı sendromu bir dışlama tanısıdır ve idrar yolu enfeksiyonu veya mesane kanseri gibi diğer ürolojik hastalıklar hekim tarafından ortadan kaldırılmalıdır.

Genel

Pentosan polisülfat sodyum zayıf bir antikoagülandır. İnvaziv operasyon uygulanan veya altta yatan koagülopati belirtileri/semptomları veya diğer yüksek kanama riskine sahip hastalar

(antikoagülanlar, heparin türevleri, asetilsalisilik asit dahil trombolitik veya antiplatelet ajanlar veya steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar gibi pıhtılaşmayı etkileyen diğer tıbbi ürünlerle tedavi edilenler) (bkz. Bölüm 4.5)) hemorajik olaylar (kanama) açısından değerlendirilmelidir.

Alopesi pentosan polisülfat sodyum ve heparin ürünleri ile ilişkilidir. ELMİRON'un klinik çalışmalarında alopesi tedavinin ilk 4 haftası içinde başlamıştır. Bu vakaların yüzde doksan yedisi (%97) alopesi areata olarak bildirilmiştir, saç derisindeki tek bir alan ile sınırlıdır.

Heparin veya pentosan polisülfat sodyum tarafından indüklenmiş trombositopeni öyküsü bulunan hastalar, pentosan polisülfat sodyum ile tedavi edilirken dikkatlice izlenmelidir.

Retina Pigment Değişiklikleri

Pentosan polisülfat sodyumun (PPS) uzun süreli kullanımdan sonra nadir görülen pigmenter makülopati (retinada pigment değişiklikleri) vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakalarda görsel semptomlar arasında okuma güçlüğü, düşük veya azaltılmış ışıklı ortamlara yavaş uyum ve bulanık görme sayılabilir. Tüm hastalar, pigmenter makülopatinin erken teşhisi için 6 aylık PPS kullanımından sonra ve patolojik bir bulgu oluşmazsa 5 yıllık kullanımdan sonra (veya görsel şikayetler bildirilmesi durumunda daha erken) düzenli olarak oftalmolojik muayene yaptırmalıdır. Ancak ilgili oftalmolojik bulgular olması durumunda yıllık muayene yapılmalıdır. Bu gibi durumlarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Karaciğer veya Böbrek Yetmezliği

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ELMİRON çalışmamıştır. Karaciğerin ya da böbreklerin pentosan polisülfat sodyumun eliminasyonuna destek olduğuna dair kanıtlar bulunduğundan, karaciğer veya böbrek yetmezliğinin pentosan polisülfat sodyumun farmakokinetiği üzerinde etkisi olabilir. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar pentosan polisülfat sodyum ile tedavi edildiğinde dikkatle izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün, kapsül başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani 'sodyum içermez' denilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir araştırma, terapötik varfarin dozları ile pentosan polisülfat sodyum arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim olmadığını göstermektedir. Bu bileşenlerin etkileşimleri ile alakalı daha fazla çalışma yapılmamıştır.

Pentosan polisülfat sodyumun zayıf antikoagülan etkisinden dolayı, antikoagülanlar, heparin türevleri, asetilsalisilik asit içeren trombolitik veya antiplatelet ajanlar veya steroid olmayan anti-inflamatuar tıbbi ürünlerle birlikte tedavi edilen hastalar, gerekirse dozu uyarlamak için herhangi bir hemorajik olay açısından değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem de kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pentosan polisülfat sodyum kullanımıyla ilgili bir veri mevcut değildir. Üreme toksisitesi ile ilgili hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Gebelikte ELMİRON kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Pentosan polisülfat sodyum veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar ya da bebekler için bir risk olduğu göz ardı edilemez. Bu nedenle emzirme döneminde pentosan polisülfat sodyum kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pentosan polisülfat sodyumun doğurganlık üzerindeki potansiyel etkisi hakkında bilgi mevcut değildir. Spermatojenezis üzerine etkisi henüz araştırılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pentosan polisülfat sodyumun araç ve makine kullanma üzerindeki etkisine dair veri yoktur ya da göz ardı edilebilecek bir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki bölümde, literatürde pentosan polisülfat sodyum ile yapılan klinik çalışmalardan bildirilen advers olayları listelenmektedir. Bu advers olaylar ile pentosan polisülfat sodyum tedavisi arasındaki potansiyel ilişki ilgili yayınlarda tartışılmamıştır.

Klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkiler ise baş ağrısı, baş dönmesi ve ishal, mide bulantısı, karın ağrısı ve rektal kanama gibi gastrointestinal olaylardır.

Pentosan polisülfat sodyum tedavisi uygulanırken bildirilen advers olaylar, plasebo ile tedavide bildirilenlerle nitelik ve nicelik açısından karşılaştırılmıştır.

Advers Etkilerin Tablo Halinde Özeti

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Enfeksiyonlar, influenza
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi, ekimoz, hemoraji, lökopeni, trombositopeni
	Bilinmiyor	Koagülasyon bozuklukları
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın Olmayan	Fotosensitivite
	Bilinmiyor	Alerjik reaksiyonlar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan	Anoreksiya, kilo alımı, kilo kaybı
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Şiddetli Duygusal Değişkenlik / Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Artan terleme, uykusuzluk, hiperkinezi, parestezi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Lakrimasyon, ambliyopi
Kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak çınlaması
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Mide bulantısı, ishal, dispepsi, karın ağrısı, karın büyümesi, rektal kanama
	Yaygın olmayan	Hazımsızlık, kusma, aft

		oluşumu, şişkinlik, kabızlık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Periferik ödem, saç dökülmesi
	Yaygın olmayan	Döküntü, ben büyüklüğünün artması
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın	Sırt ağrısı
	Yaygın olmayan	Kas ağrısı, eklem ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	İdrar sıklığı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Halsizlik, pelvik ağrı
Araştırmalar	Bilinmiyor	Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Pazarlama sonrası deneyimler

Pentosan polisülfat sodyumun onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki yan etkiler tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalmayla nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir:

- Retinada pigment değişiklikleri

Gastrointestinal hastalıkları: Rektal kanama

32 hafta boyunca interstisyel sistitli 380 hasta ile Faz 4 çalışmaları yapılmıştır. Günlük 300 mg'lık doz verildiği zaman, hastaların %6.3'ü rektal kanamayı yan etki olarak bildirmiştir. Rektal kanamanın şiddetini hastaların çoğu 'hafif' olarak bildirmiştir. Hastalara 900 mg günlük doz uygulandığı zaman, rektal kanama oranı%15 çıkmıştır.

Hepato-bilier hastalıkları: Karaciğer fonksiyon bozukluğu

16 hafta boyunca paralel grup 100 erkek (51'i ELMİRON ve 49 plasebo) hastada bir randomize, çift kör Faz 2 çalışması yapılmıştır. 900 mg günlük doz uygulandığında, ELMİRON ile tedavi edilen hastalarda %11.8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %2 karaciğer fonksiyon bozukluğu bir yan etki olarak bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hastalar pentosan polisülfat sodyumun gastrointestinal semptomlar veya kanama gibi potansiyel olumsuz etkileri açısından değerlendirilmelidir. Advers reaksiyonlar oluştuğunda ise, semptomlar geçene kadar tedavi duraklatılabilir ve risklerin kritik bir şekilde dengelenmesinden sonra tedaviye önerilen dozda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Ürolojikler, Diğer Ürolojikler

ATC kodu: G04BX15

Etki mekanizması

Pentosan polisülfat sodyumun hipotetik etki mekanizması, sistemik uygulamadan sonra mesanede lokal bir etki ve glikozaminoglikanların mesanenin hasarlı mukozasına bağlanması yoluyla idrarla atılımını içerir. Glikozaminoglikanların mesane mukozasına bu şekilde bağlanması, bakterilerin mesanenin iç yüzeyine yapışmasını azaltır ve sonuç olarak enfeksiyon insidansı da azalır. Pentosan polisülfat sodyumun hasarlı ürotelyal mukus yerine potansiyel bir bariyer işlevi görmesinin, pentosan polisülfat sodyumun antiinflamatuvar aktivitesinde de rol oynayabileceği varsayılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Mesane hidrodistansiyonu olan veya olmayan sistoskopik muayene ile tanı konulan mesane ağrısı sendromlu hastaların prospektif olarak dahil edildiği, pentosan polisülfat sodyum ile oral tedavinin etkinliğini değerlendiren toplam dört randomize plasebo kontrollü, çift kör klinik çalışma bilimsel literatürde yayınlanmıştır. Bu çalışmaların tümünde hastalar, pentosan polisülfat sodyum ile tedavi altında mesane ağrısı sendromunda plaseboya kıyasla daha iyi bir subjektif iyileşme bildirmişlerdir. Üç çalışmada, istatistiksel olarak açıkça anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Plaseboya karşı pentosan polisülfat sodyumu değerlendiren planlı bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü çapraz bir araştırma olan ilk çalışmada, hastaların hangi kuruma

gittiğine bağlı olarak günde 3x100 mg (3×1) veya 2x200 mg (2×2) PPS tedavisi uygulanmıştır. 75 hasta randomize edilmiş ve 62 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Tedavinin etkinliği, hastanın mesane ağrısı sendromunun dört tipik semptomunda (ağrı, ani sıkışma hissi, sıklık ve noktüri) bildirilen iyileşmeye göre değerlendirilmiş, primer son noktalar tanımlanmıştır. 3 aylık tedavinin ardından spesifik bir semptom için başlangıca göre %50 iyileşme bildirilmesi durumunda bir hasta tedaviye yanıt veren olarak sayılmıştır. Çalışmada elde edilen tüm verilerin değerlendirmesi, dört semptomun tümü için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak daha fazla hastanın pentosan polisülfat sodyum tedavisine yanıt verdiğini göstermiştir:

	PPS	Plasebo	P-değeri
Ağrı			
Yanıtlayanların sayısı / total (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Ortalama iyileşme % *	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Ani sıkışma hissi			
Yanıtlayanların sayısı / total (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Ortalama iyileşme % *	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Sıklık			
Yanıtlayanların sayısı / total (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Ortalama iyileşme % *	-5,1	-0,4	0,002
Noktüri			
Ortalama iyileşme % *	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

(*Ortalama ± Standart Sapma)

Aşağıdaki iki çalışma, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çok merkezli çalışma tasarımlarıyla gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar üç ay boyunca 3x100 mg (3×1) pentosan polisülfat sodyum veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın primer son noktası, üç aylık tedaviden sonra hasta tarafından kendi kendine bildirilen genel iyileşme olmuştur. Hastalara tedavinin başlangıcından bu yana genel olarak iyileşme hissedip hissetmedikleri ve eğer öyleyse iyileşmenin “hafif” % 25, “orta” % 50, “büyük” % 75 veya “tam iyileşme” % 100 olup olmadığı sorulmuştur ve en az orta derecede (% 50) iyileşme bildiren hastalar yanıtlayıcı olarak sayılmıştır. Araştırmacıların iyileşmeyi değerlendirmesini içeren ikincil son noktalarda, araştırmacılar değerlendirme için ölçek olarak “daha kötü”, “değişiklik yok”, “orta”, “iyi”, “çok iyi” ve “mükemmel” kategorilerini kullanmıştır. Yanıtlayıcı, başlangıca kıyasla en az “iyi” olduğu değerlendirilen bir hasta olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, üç gün boyunca işeme hacmi profilleri ve tedavinin ağrı ve ani sıkışma hissi üzerindeki etkisi ikincil son noktalar olarak

değerlendirilmiştir. Ağrı ve ani sıkışma hissi üzerindeki etki, başlangıç noktasına kıyasla en az orta derecede (% 50) iyileşme yaşayan bir hasta olarak tanımlanan bir yanıtlayıcı ile primer son nokta ile aynı anket aracılığıyla değerlendirilmiştir. Ek olarak, ağrı ve ani sıkışma üzerindeki etki, yanıt verenin başlangıca göre en az 1 puanlık iyileşme yaşayan bir hasta olarak tanımlandığı 5 puanlık bir ölçekle değerlendirilmiştir.

Karşılaştırılabilir iki çalışmanın ilkinde 110 hasta üç ay boyunca kayıt altına alınmış ve tedavi edilmiştir. Pentosan polisülfat sodyumun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir yararı, araştırmacıların genel değerlendirmesinin yanı sıra hastaların genel iyileşme değerlendirmesi olan primer son nokta üzerinde gösterilmiştir. Ayrıca, ölçek yoluyla aciliyetin değerlendirilmesinde gözlenen sapma etkisine rağmen, hastaların bireysel değerlendirmesinde pentosan polisülfat sodyumun etkinliğinin ağrı ve ani sıkışma hissindeki iyileşmede daha iyi olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, işeme profili üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir:

	PPS	Plasebo	P-değeri
Hastaların genel iyileşme bireysel değerlendirmesine dayalı yanıt verenler	% 28	% 13	0,04
Araştırmacıların genel iyileştirme değerlendirmesine dayalı yanıt verenler	% 26	% 11	0,03
Ağrı ve ani sıkışma hissi ile ilgili yanıt verenler			
Ağrı (orta / % 50 iyileşme)	% 27	% 14	0,08
Ağrı skalası (1 puanlık iyileşme)	% 46	% 29	0,07
İdrar yapma basıncı (orta / % 50 iyileşme)	% 22	% 11	0,08
Ani sıkışma hissi ölçeği (1 puanlık iyileştirme)	% 39	% 46	Anlamlı değil
Ağrı skorunda başlangıçtan ortalama azalma	0,5	0,2	Anlamlı değil
Temel işeme özelliklerinde değişiklikler			

İşeme başına ortalama hacim (cc)	9,8	7,6	Anlamlı değil
≥ 20 cc artış (% puan)	30	20	Anlamlı değil
Günlük toplam idrar hacmi (cc)	+60	-20	Anlamlı değil
Günlük işeme	-1	-1	Anlamlı değil
Günde 3 işemeden daha az (% puan)	32	24	Anlamlı değil
Noktürü	-0,8	-0,5	Anlamlı değil

Karşılaştırılabilir iki çalışmanın ikincisinde 148 hasta yer almıştır. Hastanın primer son nokta olarak değerlendirilen genel iyileşme bildirmesinin yanı sıra araştırmacı tarafından değerlendirilen genel iyileşme, ağrı ve ani idrara sıkışma hissi üzerinde yapılan tüm değerlendirmelerden dolayı pentosan polisülfat sodyum plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir fayda göstermiştir. Pentosan polisülfat sodyum kullananlarda plaseboya oranla cinsel ilişkide iyileşme gözlemlenmiştir.

	PPS	Plasebo	P-değeri
Hastaların genel iyileşme bireysel değerlendirmesine dayalı yanıt verenler	% 32	% 16	0,01
Araştırmacıların genel iyileştirme değerlendirmesine dayalı yanıt verenler	% 36	% 15	0,002
Ağrı ve ani sıkışma hissi ile ilgili yanıt verenler			
Ağrı (orta / % 50 iyileşme)	% 38	% 18	0,005
Ağrı skalası (1 puanlık iyileşme)	% 66	% 51	0,04
İdrar yapma basıncı (orta / % 50 iyileşme)	% 30	% 18	0,04
Ani sıkışma hissi ölçeği (1 puanlık iyileştirme)	% 61	% 43	0,01
Cinsel ilişkide iyileşme	% 31	% 18	0,06
Temel işeme özelliklerinde değişiklikler			
İşeme başına ortalama hacim (cc)	+20,4	-2,1	Anlamlı değil
≥ 20 cc artış (% puan)	40	24	0,02

Günlük toplam idrar hacmi (cc)	+3	-42	Anlamli değil
--------------------------------	----	-----	---------------

Dördüncü çalışma, çift kör, çift plasebo, çok faktörlü bir tasarım ile pentosan polisülfat sodyum ve hidroksizinin etkileri değerlendirilmiştir. Hastalar dört tedavi grubuna randomize edilmiş ve altı ay boyunca 3x100 mg (3x1) pentosan polisülfat sodyum, 1x50 mg hidroksizin, her ikisi de aktif tedaviler veya plasebo ile tedavi edilmiştir. 24 haftalık tedaviden sonra hasta tarafından bildirilen Küresel Yanıt Değerlendirmesine (GRA) dayalı bir yanıtlayıcı analizi primer son nokta olarak tanımlanmıştır. GRA, hastaların başlangıca kıyasla küresel tepkilerini belirgin şekilde daha kötü, orta derecede daha kötü, biraz daha kötü, değişiklik yok, biraz iyileşmiş, orta derecede iyileşmiş veya belirgin şekilde iyileşmiş olarak değerlendirebilecekleri 7 nokta merkezli bir ölçekle değerlendirildi. Son iki kategoriden birini bildiren katılımcılar tedaviye yanıt verenler olarak tanımlanmış ve ikincil sonuç ölçütleri arasında O'leary-Sant Semptom ve Problem İndeksi, Wisconsin Üniversitesi Semptom skoru, hasta tarafından bildirilen ağrı / rahatsızlık ve ani sıkışma hissi semptomları ve 24 saatlik bir işeme günlüğünün sonuçları yer almıştır. Pentosan polisülfat sodyum alan hastaların pentosan polisülfat sodyum almayanlarla karşılaştırılması (oral hidroksizin ile tedaviden bağımsız olarak) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi, ancak primer hedef nokta için pentosan polisülfat sodyum ile tedavi edilen hastalarda (tek başına veya oral hidroksizin ile kombinasyon halinde) (% 34,59'un 20'si) pentosan polisülfat sodyum almayan, ancak hidroksizin alabilen hastalara kıyasla (% 18,62'nin 18'i, p 0,064) daha iyi etkinlik eğilimi gözlemlendi.

	PPS	Plasebo
Randomize edilenlerin sayısı	59	62
Yanıtlayanların sayısı (%)	20 (34)	11 (18)
Tamamlanan ikincil son nokta verilerinin sayısı	49 (83)	47 (76)
Ortalama ağrı skoru ± Standart Sapma (0-9)	-1,2 ± 1,9	-0,7 ± 1,8
Ortalama ani sıkışma hissi skoru ± Standart Sapma (0-9)	-1,2 ± 1,6	-0,9 ± 1,6
Ortalama 24 saatlik sıklık ± Standart Sapma	-0,7 ± 4,8	-0,9 ± 6,3
Ortalama IC semptom indeksi ± Standart Sapma (0-20)	-2,6 ± 3,4	-1,7 ± 3,5
Ortalama IC problem indeksi ± Standart Sapma (0-16)	-2,6 ± 3,5	-1,9 ± 2,8
Ortalama Wisconsin IC puanı ± Standart Sapma (0-42)	-6,2 ± 8,9	-6,7 ± 8,2

Oral pentosan polisülfat sodyum alan hastaların tedaviden net bir fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için plasebo kontrollü klinik çalışmalardan yukarıda açıklanan verilerin karma bir analizi yapılmıştır. Bu karma analiz, pentosan polisülfat sodyum ile tedaviye yanıt veren ve genel değerlendirmelerinde, ağrı ve ani sıkışma hissinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenen hastaların yüzdesinin, plasebo altındaki ilgili yanıtlayıcı oranlarından yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.

	PPS	Plasebo
GRA (% 95 GA)	% 33,0 (% 27,1 - % 39,4)	% 15,8 (% 11,6 - % 21,2)
Ağrı (% 95 GA)	% 32,7 (% 26,0 - % 40,3)	% 14,2 (% 9,6 - % 20,6)
Ani sıkışma hissi (% 95 CGA)	% 27,4 (% 21,1 - % 34,8)	% 14,2 (% 9,6 - % 20,6)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pentosan polisülfat sodyum düşük molekül ağırlıklı heparin benzeri bir bileşiktir. Antikoagülan ve fibrinolitik etkileri vardır.

Emilim:

Oral yoldan uygulanan pentosan polisülfat sodyumun % 10'undan daha az bir kısmı gastrointestinal sistemden yavaşça emilir ve yapısı değişmeyen pentosan polisülfat sodyum veya onun metabolitleri şeklinde sistemik dolaşımda bulunur. Tüm çalışmalar, değişmeyen pentosan polisülfat sodyumun oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda çok düşük miktarda bulunduğunu tanımlamaktadır. Genel olarak, pentosan polisülfat sodyumun oral uygulamasından sonra bildirilen sistemik biyoyararlanım % 1'in altındadır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde, radyoaktif olarak işaretlenmiş pentosan polisülfat sodyumun tek bir parenteral uygulaması; karaciğer, dalak ve böbrek tarafından toplam radyoaktivitenin aşamalı olarak alınmasına yol açar (1 mg / kg iv'lik uygulamadan 50 dakika sonra: dozun % 60'ı karaciğerde, % 7,7'si dalakta; 3 saat sonra ise: % 60'ı karaciğer ve dalakta, % 13'ü ise mesanede).

Biyotransformasyon:

Pentosan polisülfat sodyum, büyük ölçekte karaciğer ve dalakta kısmi desülfatasyona uğrarken metabolitleri böbrekte depolimerizasyon ile metabolize edilir.

Eliminasyon:

Pentosan polisülfat sodyumun görünen plazma yarı ömrü, uygulama yoluna bağlıdır. Pentosan polisülfat sodyum, intravenöz uygulama sonrası dolaşımından hızla temizlenirken, oral uygulamadan sonraki belirgin plazma yarı ömrü 24-34 saat aralığındadır. Buna göre, pentosan polisülfat sodyumun günde 3 kez oral yoldan verilmesinin, uygulamanın ilk 7 günü boyunca pentosan polisülfat sodyumun birikmesine yol açması beklenmektedir (birikim faktörü 5-6,7). Oral uygulamadan sonra emilmeyen pentosan polisülfat sodyum, genellikle değişmeden dışkı ile atılır. Uygulanan pentosan polisülfat sodyum dozunun yaklaşık % 6'sı desülfatasyon ve depolimerizasyondan sonra idrar yoluyla atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike olmadığını geleneksel tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve uzun süreli kanserojenite çalışmalarına dayanarak ortaya koymaktadır.

Pentosan polisülfat sodyumun üreme ve gelişimsel toksisite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül İçeriği

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal anhidr silika

Kapsül Kabuğu

Sığır jelatini

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlik

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ELMIRON, 100 mg pentosan polisülfat sodyum içeren beyaz, opak, sert jelatin kapsülde ve 100 kapsüllük şişede tedarik edilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

"Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AYMED İLAÇ SAN. ve TİC. LTD.ŞTİ.

Adres : Ehlîbeyt Mah. 1242.Cad. No: 18/14 Balgat Çankaya/ANKARA

Telefon : (312) 473 34 10

Faks : (312) 473 31 10

e-mail : www.aymedilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/274

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-