

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

elmiron 100 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält 100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel.

Weißer opake Kapseln, Größe 2.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1. Anwendungsgebiete**

elmiron wird zur Behandlung von durch Glomerulationen oder Hunner-Läsionen charakterisierten chronischen Blasenschmerzen bei Erwachsenen mit mittelstarken bis starken Schmerzen, sowie Harndrang und Miktionshäufigkeit (siehe Abschnitt 4.4) angewendet.

### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von Pentosanpolysulfat-Natrium beträgt 300 mg/Tag, die dreimal täglich als je eine 100 mg-Kapsel eingenommen wird.

Die Reaktion auf die Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium sollte alle 6 Monate erneut beurteilt werden. Wenn nach 6 Monaten nach der ersten Behandlung keine Verbesserung festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium eingestellt werden. Bei Respondern sollte die Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium so lange fortgesetzt werden, wie die Wirkung anhält.

##### *Besondere Patientengruppen*

Pentosanpolysulfat-Natrium wurde nicht speziell in besonderen Patientengruppen wie älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pentosanpolysulfat-Natrium bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Kapseln sollten mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit zusammen mit Wasser eingenommen werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aufgrund der schwachen gerinnungshemmenden Wirkung von Pentosanpolysulfat-Natrium darf elmiron nicht an Patienten angewendet werden, die aktiv bluten. Menstruation ist keine Gegenanzeige.

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Chronische Blasenschmerzen werden per Ausschlussverfahren diagnostiziert und andere urologische Störungen wie Infektionen der Harnwege oder Blasenkrebs müssen vom verschreibenden Arzt ausgeschlossen werden.

Pentosanpolysulfat-Natrium ist ein schwacher Gerinnungshemmer. Patienten müssen auf hämorrhagische Ereignisse untersucht werden, wenn bei ihnen invasive Eingriffe vorgenommen werden oder die Anzeichen/Symptome einer zugrundeliegenden Koagulopathie oder andere erhöhte Blutungsrisiken (aufgrund einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die die Gerinnung beeinflussen, z.B. Gerinnungshemmer, Heparinderivate, thrombolytische oder antithrombozytäre Arzneimittel, einschließlich Acetylsalicylsäure, oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) vorliegen. Patienten mit einer Heparin-induzierten oder Pentosanpolysulfat-Natrium-induzierten Thrombozytopenie in der Vorgeschichte sollten während der Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium sorgfältig überwacht werden.

##### Leber- oder Niereninsuffizienz

Es wurden für elmiron keine Studien bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz durchgeführt. Da Leber und Nieren nachweislich zum Ausscheiden von Pentosanpolysulfat-Natrium beitragen, kann eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pentosanpolysulfat-Natrium haben. Patienten mit einer relevanten Leber- oder Niereninsuffizienz sollten während der Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium sorgfältig überwacht werden.

Es wurden seltene Fälle von pigmentärer Makulopathie bei der Anwendung von Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS) berichtet, insbesondere nach Langzeitanwendung. Zu den visuellen Symptomen können Beschwerden wie Schwierigkeiten beim Lesen, Sehstörungen, veränderte Farbwahrnehmung und/oder langsame Anpassung an schlechte oder reduzierte Lichtverhältnisse gehören. Zur Früherkennung einer pigmentären Makulopathie sollten sich alle Patienten nach 6-monatiger Anwendung von PPS und, falls keine pathologischen Befunde vorliegen, regelmäßig alle 5 Jahre während der Anwendung (oder bei visuellen Beschwerden früher) einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen. Bei relevanten ophthalmologischen Befunden jedoch sollte eine jährliche Untersuchung erfolgen. In solchen Situationen sollte die Einstellung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eine Studie mit gesunden Versuchspersonen zeigte keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen den Behandlungsdosen von Warfarin und Pentosanpolysulfat-Natrium. Es wurden keine weiteren Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Aufgrund der schwachen gerinnungshemmenden Wirkung von Pentosanpolysulfat-Natrium müssen Patienten, die gleichzeitig mit Gerinnungshemmern, Heparinderivaten, thrombolytischen oder antithrombozytären Medikamenten, einschließlich Acetylsalicylsäure, oder nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, auf hämorrhagische Ereignisse untersucht werden, um die Dosis gegebenenfalls anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pentosanpolysulfat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Es wurden keine Tierexperimentellen Studien hinsichtlich der Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Die Anwendung von Elmiron während einer Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pentosanpolysulfat-Natrium oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollte Pentosanpolysulfat-Natrium nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Informationen über mögliche Auswirkungen von Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Fertilität vor.

#### 4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pentosanpolysulfat-Natrium hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8. Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Der folgende Abschnitt führt die unerwünschten Ereignisse auf, die in der Literatur von klinischen Studien mit Pentosanpolysulfat-Natrium berichtet werden. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen diesen unerwünschten Ereignissen und der Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium wurde in den entsprechenden Publikationen nicht erörtert.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in den klinischen Studien berichtet wurden, sind Kopfschmerzen, Schwindel und Störungen des Gastrointestinaltrakts, wie beispielsweise Durchfall, Übelkeit, Unterleibsschmerzen und rektale Blutungen.

Die bei der Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium berichteten unerwünschten Ereignisse waren in Bezug auf Qualität und Quantität mit denjenigen vergleichbar, die bei der Behandlung mit dem Placebo berichtet wurden.

##### Tabellarische Auflistung der unerwünschten Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse sind in der nachfolgenden Tabelle nach der MedDRA-Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgeführt. Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>	Häufig	Infektionen, Influenza
<b><i>Erkrankungen des Blutes und</i></b>	Gelegentlich	Anämie, Ekchymose, Hämorrhagie,

<i>des Lymphsystems</i>		Leukopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Gerinnungsstörungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich	Lichtempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Allergische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gelegentlich	Anorexie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Schwere emotionale Labilität/Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Gelegentlich	Vermehrtes Schwitzen, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Parästhesie
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Tränensekretion, Amblyopie
<i>Erkrankungen des Ohrs</i>	Gelegentlich	Tinnitus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit, Durchfall, Dyspepsie, Unterleibsschmerzen, Abdomenvergrößerung, rektale Blutungen
	Gelegentlich	Verdauungsstörungen, Erbrechen, Geschwüre im Mund, Blähungen, Verstopfung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Peripheres Ödem, Haarausfall
	Gelegentlich	Ausschlag, vergrößerte Leberflecken
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufig	Rückenschmerzen
	Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Häufig	Häufiger Harndrang
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Asthenie, Beckenschmerzen
<i>Untersuchungen</i>	Nicht bekannt	Abnormale Leberfunktion

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9. Überdosierung**

Im Falle einer unbeabsichtigten Überdosierung müssen Patienten auf potenzielle Nebenwirkungen von Pentosanpolysulfat-Natrium untersucht werden, wie beispielsweise Symptome im Gastrointestinaltrakt oder Blutungen. Im Falle von Nebenwirkungen kann die Behandlung eingestellt werden, bis die Symptome abklingen. Danach sollte die Behandlung nach einem kritischen Abwägen der Risiken mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

### Wirkmechanismus

Der hypothetische Wirkungsmechanismus von Pentosanpolysulfat-Natrium umfasst eine lokale Wirkung in der Blase nach der systemischen Anwendung und Ausscheidung in den Urin durch die Bindung der Glykosaminoglykane an die geschädigte Schleimhaut der Blase. Diese Bindung der Glykosaminoglykane an die Blasenschleimhaut reduziert das Anhaften von Bakterien an der Innenwand der Blase und folglich wird ebenfalls das Auftreten von Infektionen reduziert. Es wird angenommen, dass eine potenzielle Barrierefunktion des Pentosanpolysulfat-Natriums anstelle der beschädigten urothelialen Schleimhaut sowie die entzündungshemmende Wirkung des Pentosanpolysulfat-Natriums dabei eine Rolle spielen können.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden insgesamt vier randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde klinische Studien mit prospektiv aufgenommenen Patienten mit chronischen Blasenschmerzen, die mithilfe einer Zystoskopie mit oder ohne Blasenhydrodistension diagnostiziert wurden, in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht, welche die Wirksamkeit der oralen Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium beurteilen. In all diesen Studien berichteten die Patienten im Vergleich zum Placebo eine subjektive Verbesserung der chronischen Blasenschmerzen aufgrund der Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium. In drei Studien waren die beobachteten Unterschiede eindeutig statistisch signifikant.

Die erste Studie war eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem geplanten Cross-over-Design zur Bewertung von Pentosanpolysulfat-Natrium im Vergleich zum Placebo. Je nach aufgesuchter Institution wurden die Patienten mit entweder 3x100 mg oder 2x200 mg Pentosanpolysulfat-Natrium pro Tag behandelt. 75 Patienten wurden in der Studie randomisiert und 62 davon schlossen die Studie ab. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde auf Basis der seitens der Patienten berichteten Verbesserung von vier typischen Symptomen von chronischen Blasenschmerzen beurteilt: Schmerzen, Harndrang, Häufigkeit und Nykturie. Es wurde kein primärer Endpunkt definiert. Ein Patient zählte als Responder auf die Behandlung, wenn nach 3 Monaten der Behandlung für ein spezifisches Symptom eine Verbesserung von 50 % gegenüber der Baseline berichtet wurde. Eine Bewertung sämtlicher in der Studie erfassten Daten zeigte, dass für alle vier Symptome im Vergleich zum Placebo statistisch signifikant mehr Patienten auf die Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium ansprachen:

	<b>Pentosanpolysulfat-Natrium</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-Wert</b>
Schmerzen			
Anzahl Responder / gesamt (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
Durchschn. % Verbesserung*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Harndrang			
Anzahl Responder / gesamt (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
Durchschn. % Verbesserung*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Häufigkeit			
Anzahl Responder / gesamt (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
Durchschn. Verbesserung	-5,1	-0,4	0,002
Nykturie			
Durchschn. Verbesserung*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

(\*Mittelwert ± SD)

Die folgenden zwei Studien wurden nach weitgehend vergleichbaren, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studiendesigns durchgeführt. Die Patienten in beiden Studien wurden drei Monate lang entweder mit 3x100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium oder einem Placebo behandelt. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der Studie war die Gesamtverbesserung, die von den Patienten nach drei Monaten der Behandlung berichtet wurde. Die Patienten wurden gefragt, ob sie seit dem Beginn der Behandlung eine Gesamtverbesserung verspürten, und ob diese Verbesserung gegebenenfalls „leicht“ (25 %), „mittelmäßig“ (50 %), „großartig“ (75 %) oder eine „komplette

Heilung“ (100 %) war. Patienten, die mindestens eine mittelmäßige (50 %) Verbesserung berichteten, wurden als Responder gezählt. Die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte umfassten die Bewertung der Verbesserung durch die untersuchende Fachkraft. Die verwendete Skala für die Bewertungen durch die untersuchende Fachkraft umfasste die Kategorien „schlechter“, „keine Veränderung“, „mittelmäßig“, „gut“, „sehr gut“ und „ausgezeichnet“. Ein Responder wurde als Patient definiert, der im Vergleich zur Baseline mindestens als „gut“ eingestuft wurde. Außerdem wurden Volumenentleerungsprofile über einen Zeitraum von drei Tagen und die Auswirkung der Behandlung auf die Schmerzen und den Harndrang als sekundäre Endpunkte bewertet. Die Auswirkung auf die Schmerzen und den Harndrang wurde mithilfe desselben Fragebogens wie für den primären Endpunkt bewertet und ein Responder wurde als Patient definiert, der im Vergleich zur Baseline mindestens eine mittelmäßige (50 %) Verbesserung erfuhr. Zusätzlich wurde die Auswirkung auf die Schmerzen und den Harndrang mithilfe einer 5-Score-Skala bewertet, wobei ein Responder als Patient definiert war, der im Vergleich zur Baseline mindestens eine Verbesserung um einen Punkt erfuhr.

110 Patienten wurden in der ersten der zwei sehr vergleichbaren Studien aufgenommen und drei Monate lang behandelt. Ein statistisch signifikanter Nutzen von Pentosanpolysulfat-Natrium gegenüber dem Placebo wurde über den primären Endpunkt, die Gesamtverbesserungsbewertung der Patienten und die Gesamtbewertung durch die untersuchende Fachkraft aufgezeigt. Außerdem wurde bei der Selbstbeurteilung durch die Patienten hinsichtlich einer Verbesserung der Schmerzen und des Harndrangs ein Trend für eine bessere Wirksamkeit von Pentosanpolysulfat-Natrium beobachtet, obwohl bei der Beurteilung des Harndrangs mithilfe der Skala ein abweichender Effekt beobachtet wurde. Zusätzlich wurden positive Wirkungen für das Entleerungsprofil beobachtet, wenngleich die beobachteten Unterschiede nicht statistisch signifikant waren:

	<b>Pentosanpolysulfat-Natrium</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-Wert</b>
Responder basierend auf Selbstbeurteilung der Gesamtverbesserung durch die Patienten	28 %	13 %	0,04
Responder basierend auf der Beurteilung der Gesamtverbesserung durch die untersuchenden Fachkräfte	26 %	11 %	0,03
Responder hinsichtlich Schmerzen und Harndrang			
Schmerzen (mittelstark/50 % Verbesserung)	27 %	14 %	0,08
Schmerzskala (Verbesserung um 1 Punkt)	46 %	29 %	0,07
Harndrang (mittelmäßig/50 % Verbesserung)	22 %	11 %	0,08
Harndrangskala (Verbesserung um 1 Punkt)	39 %	46 %	ns
Mittlere Reduzierung des Schmerz-Scores ggü. Baseline	0,5	0,2	ns
Änderungen der Entleerungseigenschaften gegenüber Baseline			
Mittleres Volumen pro Entleerung (ccm)	9,8	7,6	ns
Steigerung von $\geq 20$ ccm (% Pat.)	30	20	ns
Gesamtes Urinvolumen pro Tag (ccm)	+60	-20	ns
Entleerungen pro Tag	-1	-1	ns
3 Entleerungen weniger pro Tag (% Pat.)	32	24	ns
Nykturie	-0,8	-0,5	ns

Die zweite der zwei weitgehend vergleichbaren Studien nahm 148 Patienten auf und zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen von Pentosanpolysulfat-Natrium gegenüber dem Placebo bei der von den Patienten berichteten Gesamtverbesserung, die als primärer Endpunkt bewertet wurde, sowie bei der von der untersuchenden Fachkraft beurteilten Gesamtverbesserung und sämtlichen Beurteilungen von Schmerzen und Harndrang. Unter Pentosanpolysulfat-Natrium wurde ein Trend für eine höhere Wirksamkeit im Sinne verbesserten Geschlechtsverkehrs beobachtet:

	<b>Pentosanpolysulfat-Natrium</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-Wert</b>
Responder basierend auf Selbstbeurteilung der Gesamtverbesserung durch die Patienten	32 %	16 %	0,01
Responder basierend auf der Beurteilung der			

Gesamtverbesserung durch die untersuchenden Fachkräfte	36 %	15 %	0,002
Responder hinsichtlich Schmerzen und Harndrang			
Schmerzen (mittelstark/50 % Verbesserung)	38 %	18 %	0,005
Schmerzskala (Verbesserung um 1 Punkt)	66 %	51 %	0,04
Harndrang (mittelmäßig/50 % Verbesserung)	30 %	18 %	0,04
Responder hinsichtlich Schmerzen und Harndrang	61 %	43 %	0,01
Verbessertes Geschlechtsverkehr	31 %	18 %	0,06
Änderungen ggü. Baseline-Entleerungsvolumen			
Mittleres Volumen pro Entleerung (ccm)	+20,4	-2,1	ns
Steigerung von $\geq 20$ ccm (% Pat.)	40	24	0,02
Gesamtes Urinvolumen pro Tag (ccm)	+3	-42	ns

Die vierte Studie folgte einem doppelblinden, multifaktoriellen Double-Dummy-Design und bewertete die Wirksamkeit von Pentosanpolysulfat-Natrium und Hydroxyzin in einer Studie. Die Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert und sechs Monate lang mit 3x100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium, 1x50 mg Hydroxyzin, beiden Wirkstoffen oder einem Placebo behandelt. Eine Responder-Analyse basierend auf einem vom Patienten berichteten Global Response Assessment (GRA) nach 24 Wochen der Behandlung wurde als primärer Endpunkt definiert. Die GRA-Bewertung wurde mithilfe einer zentrierten 7-Punkt-Skala eingestuft, in der die Patienten ihr globales Ansprechen im Vergleich zur Baseline als „deutlich schlechter, mittelmäßig schlechter, etwas schlechter, keine Veränderung, etwas besser, mittelmäßig besser oder deutlich besser“ bewerten konnten. Teilnehmer, die eine der letzten zwei Kategorien berichteten, wurden als Behandlungs-Responder definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten den O’Leary-Sant IC Symptom- und Problemindex, den University of Wisconsin Symptom-Score, vom Patienten berichtete Symptome von Schmerzen/Beschwerden und Harndrang sowie Ergebnisse eines 24-stündigen Miktionstagebuchs. Der Vergleich der Patienten, die Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS) erhielten, mit denen, die kein Pentosanpolysulfat-Natrium erhielten (unabhängig von der Behandlung mit oral verabreichtem Hydroxyzin) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen; aber es wurde ein Trend für eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des primären Endpunkts bei den mit Pentosanpolysulfat-Natrium behandelten Patienten (entweder alleine oder in Kombination mit Hydroxyzin) beobachtet (20 von 59, 34 %) im Vergleich zu Patienten, die kein Pentosanpolysulfat-Natrium, aber eventuell Hydroxyzin erhielten (11 von 62, 18 %) (p=0,064):

	<b>Pentosanpolysulfat-Natrium</b>	<b>Placebo</b>
Anz. randomisiert	59	62
Anz. Responder (%)	20 (34)	11 (18)
Anz. vollständige sekundäre Endpunktdaten (%)	49 (83)	47 (76)
Mittlerer Schmerz-Score $\pm$ SD (0-9)	-1,2 $\pm$ 1,9	-0,7 $\pm$ 1,8
Mittlerer Harndrang-Score $\pm$ SD (0-9)	-1,2 $\pm$ 1,6	-0,9 $\pm$ 1,6
Mittlere Häufigkeit innerhalb von 24 Stunden $\pm$ SD	-0,7 $\pm$ 4,8	-0,9 $\pm$ 6,3
Mittlerer IC-Symptomindex $\pm$ SD (0-20)	-2,6 $\pm$ 3,4	-1,7 $\pm$ 3,5
Mittlerer IC-Problemindex $\pm$ SD (0-16)	-2,6 $\pm$ 3,5	-1,9 $\pm$ 2,8
Mittlerer Wisconsin-IC-Score $\pm$ SD (0-42)	-6,2 $\pm$ 8,9	-6,7 $\pm$ 8,2

Es wurde eine Meta-Analyse der oben in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien beschriebenen Daten durchgeführt, um zu beurteilen, ob Patienten, die Pentosanpolysulfat-Natrium oral einnehmen, einen klaren Nutzen aus der Behandlung ziehen. Die Meta-Analyse zeigte, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die auf die Behandlung mit Pentosanpolysulfat-Natrium mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Gesamtbewertung, der Schmerzen und des Harndrangs ansprachen, ungefähr 2 Mal höher war als die entsprechenden Responder-Raten mit dem Placebo:

	Pentosanpolysulfat-Natrium	Placebo
--	----------------------------	---------

GRA (95 % CI)	33,0 % (27,1% - 39,4 %)	15,8 % (11,6% - 21,2%)
Schmerzen (95 % CI)	32,7 % (26,0% - 40,3 %)	14,2 % (9,6% - 20,6%)
Harndrang (95 % CI)	27,4 % (21,1 % - 34,8 %)	14,2 % (9,6 % - 20,6 %)

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Weniger als 10 % des oral verabreichten Pentosanpolysulfat-Natriums werden langsam vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen und sind im Körperkreislauf in Form von nicht verändertem Pentosanpolysulfat-Natrium oder seinen Metaboliten vorhanden. Alle Studien beschreiben eine sehr niedrige systemische Verfügbarkeit des nicht veränderten Pentosanpolysulfat-Natriums nach der oralen Verabreichung. Insgesamt liegt die berichtete systemische Bioverfügbarkeit nach der oralen Verabreichung von Pentosanpolysulfat-Natrium unter 1 %.

### Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen führt eine einzige parenterale Verabreichung von radioaktiv markiertem Pentosanpolysulfat-Natrium zu einer verstärkten Aufnahme der gesamten Radioaktivität durch die Leber, Milz und Nieren (50 Min nach 1 mg/kg i.v.: 60 % der Dosis in der Leber, 7,7 % in der Milz; 3 Stunden nach der Verabreichung: 60 % in der Leber und der Milz, 13 % in der Blase).

### Biotransformation

Pentosanpolysulfat-Natrium wird durch Desulfatierung in der Leber und der Milz sowie durch Depolymerisation in den Nieren weitgehend metabolisiert.

### Elimination

Die ermittelbare Plasma-Halbwertszeit von Pentosanpolysulfat-Natrium hängt von der Art der Anwendung ab. Während Pentosanpolysulfat-Natrium bei i.v.-Verabreichung rasch aus dem Kreislauf ausgeschieden wird, liegt die ermittelbare Plasma-Halbwertszeit nach oraler Einnahme im Bereich von 24-34 Stunden. Dementsprechend wird angenommen, dass die orale Verabreichung von Pentosanpolysulfat-Natrium 3-mal täglich über die ersten 7 Tage der Verabreichung zu einer Akkumulation von Pentosanpolysulfat-Natrium führt (Akkumulationsfaktor 5-6,7). Nach der oralen Verabreichung wird das nicht resorbierte Pentosanpolysulfat-Natrium überwiegend unverändert im Stuhl ausgeschieden. Ungefähr 6 % der verabreichten Dosis von Pentosanpolysulfat-Natrium werden nach der Desulfatierung und der Depolymerisation über den Urin ausgeschieden.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Langzeit-Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Auswirkung von Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde nicht untersucht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose



Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E171)

**6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3. Dauer der Haltbarkeit**

Flasche:

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: innerhalb von 45 Tagen verwenden.

Blisterpackung:

21 Monate.

**6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Flasche:

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Flasche, siehe Abschnitt 6.3.

Blisterpackung:

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss aus PP mit 90 Kapseln.

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss aus PP mit 100 Kapseln.

PVC/Aclar-Aluminium-Blisterpackung mit 90 (9x10) Kapseln.

Flasche:

Packungsgröße von 90 Kapseln oder 300 (3 Flaschen x 100) Kapseln.

Blisterpackung:

Packungsgröße von 90 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstrasse 1-3

D-81479 München

Tel.: +49 (0) 89 / 7 49 87-0

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

E-Mail: [contact@bene-arzneimittel.de](mailto:contact@bene-arzneimittel.de)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1189/001

EU/1/17/1189/002

EU/1/17/1189/003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Juni 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.