

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ELMIRON**^{®*}

polysulfate de pentosan sodique

Capsules

100 mg

Succédané de glycosaminoglycane

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation
écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
28 septembre 1998

Date de révision :
14 janvier 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 121174-1

* Marque déposée de IVAX Research, LLC, utilisée sous licence

© 2011 JANSSEN Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE	7
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	11
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	15
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

Pr ELMIRON^{®*}

polysulfate de pentosan sodique

Capsules

100 mg

Succédané de glycosaminoglycane

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Capsules à 100 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) est indiqué pour le traitement initial et le traitement d'entretien de la cystite interstitielle.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter : *Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) exerce un léger effet anticoagulant (1/15 seulement de l'activité de l'héparine) et il a été utilisé dans la prévention de la maladie thrombotique.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénicité à long terme chez le rat n'ont révélé aucune indication d'un potentiel carcinogène à des expositions atteignant 60 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) exprimée en mg/kg. Lors d'une étude de carcinogénicité de deux ans chez la souris, on a constaté une augmentation du nombre d'hémangiosarcomes chez les mâles et de néoplasmes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles à une dose d'environ 117 fois la DMRH exprimée en mg/kg. Aucune activité mutagène n'a été observée. Voir **Monographie de produit, PARTIE II : Mutagenèse et Carcinogénèse** pour des détails sur les données obtenues chez les animaux.

Hématologique

Un faible nombre de complications hémorragiques sous forme d'ecchymoses, d'épistaxis et de saignements gingivaux ont été rapportées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une hémorragie rectale a été rapportée comme événement indésirable chez 6,3 % des patients (n = 128) à des doses quotidiennes de 300 mg.

Les patients qui présentent un risque accru d'hémorragie à cause d'affections telles que lésions gastro-intestinales ulcéreuses, anévrysmes, hémorroïdes internes ou externes, thrombocytopénie, hémophilie, polypes ou diverticules doivent également être soigneusement évalués avant de prendre ELMIRON[®].

Hépatique

Le polysulfate de pentosan sodique subit une désulfatation dans le foie et la rate. On ignore dans quelle mesure des troubles hépatiques ou de la rate peuvent augmenter la disponibilité de la molécule mère ou des métabolites actifs du polysulfate de pentosan sodique. Il faut faire preuve de circonspection lorsqu'ELMIRON[®] est administré à ces patients.

Une élévation modérée (< 2,5 fois la normale) des transaminases, des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transpeptidase et/ou de la déshydrogénase lactique est survenue chez 1,2 % des patients. Ces élévations sont habituellement apparues 3 à 12 mois après le début du traitement par ELMIRON[®] et n'ont pas été associées à un ictère ou à d'autres signes cliniques ou symptômes. Ces anomalies sont en général transitoires, peuvent rester stables pour l'essentiel ou peuvent (rarement) s'aggraver avec le maintien du traitement.

Considérations périopératoires

Les patients qui subissent des interventions invasives, qui présentent des signes ou des symptômes de coagulopathie sous-jacente ou chez qui il y aurait par ailleurs un risque accru d'hémorragie (à cause d'autres traitements concomitants tels les anticoagulants coumariniques, p. ex. la warfarine, l'héparine, le t-PA, la streptokinase, l'AAS à doses élevées ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent être évalués pour ce qui est du risque d'hémorragie.

Reproduction

Des études de reproduction chez le rat n'ont montré aucun effet sur la fertilité. L'effet du polysulfate de pentosan sodique sur la spermatogenèse n'a pas été étudié. Voir **Monographie de produit, PARTIE II : Tératologie** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès des femmes enceintes. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé en cours de grossesse, à moins que les avantages potentiels ne surpassent clairement le risque potentiel.

Femmes qui allaitent : On ignore si ELMIRON[®] est excrété dans le lait maternel, mais comme beaucoup de médicaments le sont, il faut faire preuve de circonspection lorsqu'ELMIRON[®] est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Garder ce médicament hors de la portée des enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) est généralement bien toléré. Des effets indésirables sont rarement rapportés et ils ne nécessitent habituellement pas l'interruption du traitement. Les effets les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale, hématologique ou dermatologique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les événements indésirables rapportés sont résumés aux tableaux 1.1 et 1.2.

Tableau 1.1 Événements indésirables rapportés à faible fréquence (≤ 3 %) chez des patients traités avec ELMIRON[®]

APPAREIL OU SYSTÈME	ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE
Ensemble de l'organisme	Céphalées
Appareil digestif	Malaise digestif Diarrhée Nausées
Peau et annexes cutanées	Alopécie Éruption cutanée

**Tableau 1.2 Événements indésirables rarement rapportés ($\leq 1\%$)
chez des patients traités avec ELMIRON®**

APPAREIL OU SYSTÈME	ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE
Ensemble de l'organisme	Malaise Douleur pelvienne
Appareil digestif	Anomalies de la fonction hépatique Vomissements Ulcère buccal Colite Œsophagite Gastrite
Hématologique	Anémie Ecchymoses Diminution de la prothrombine Thrombocytopénie Hémorragie rétinienne
Réactions d'hypersensibilité	Réactions allergiques Photosensibilité
Métabolique	Gain de poids Perte de poids Œdème
Musculo-squelettique	Myalgie Arthralgie
Neurologique	Étourdissements Paresthésie Insomnie
Respiratoire	Sinusite
Peau et annexes cutanées	Transpiration
Génito-urinaire	Miction impérieuse Infection des voies urinaires Urétrite

Événements très rares (une seule occurrence parmi plus de 1 000 patients atteints de cystite interstitielle) : gastrite, leucopénie, dépression, rhinite, larmoiement, angine de poitrine, leucémie myéloïde chronique, cancer de la prostate, perte d'appétit, hémorragie sous-arachnoïdienne, épistaxis, hémorragie gingivale, ménorragie et hématurie.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Hémorragie rectale : On a évalué ELMIRON® dans le cadre d'un essai clinique de phase IV d'une durée de 32 semaines, randomisé en groupes parallèles et mené à double insu chez 380 patients atteints de cystite interstitielle. Une hémorragie rectale a été rapportée en tant qu'événement indésirable chez 6,3 % des patients (n = 128) à des doses quotidiennes de 300 mg. Cet événement a été décrit comme étant de « légère » intensité chez la plupart des patients. L'incidence de l'hémorragie rectale a été supérieure (15 %) chez les patients participant à cette même étude et ayant reçu ELMIRON® à raison de 900 mg par jour, une dose plus élevée que la dose approuvée.

Anomalie de la fonction hépatique : Un essai de phase II d'une durée de 16 semaines, randomisé en groupes parallèles a été mené à double insu auprès de 100 hommes (dont 51 ont reçu ELMIRON® et 49 un placebo). On a signalé des résultats élevés aux tests de fonction hépatique

en tant qu'événement indésirable chez 11,8 % (n = 6) des patients ayant reçu ELMIRON® à raison de 900 mg par jour (dose plus élevée que la dose approuvée) par rapport à 2 % (n = 1) chez ceux ayant reçu un placebo.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Lors d'une étude dans laquelle des sujets sains (24 en fin d'étude) ont reçu 100 mg de polysulfate de pentosan sodique ou un placebo toutes les huit heures pendant sept jours, et ont fait l'objet d'un ajustement posologique avec de la warfarine de façon à obtenir un rapport international normalisé (INR) compris entre 1,4 et 1,8, les paramètres pharmacocinétiques de la R warfarine et de la S warfarine ont été similaires en l'absence et en présence de polysulfate de pentosan sodique. Le temps de Quick, le temps de céphaline et l'INR ont été comparables pour les associations warfarine + placebo et warfarine + polysulfate de pentosan sodique (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**).

Les interactions médicamenteuses avec d'autres anticoagulants n'ont pas été étudiées.

On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre ELMIRON® (polysulfate de pentosan sodique) aux patients recevant un traitement anticoagulant, tels la warfarine, l'héparine, le t-PA, la streptokinase, l'AAS à doses élevées et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les capsules doivent être prises avec de l'eau, au moins une heure avant les repas ou deux heures après.

Posologie recommandée

La dose recommandée d'ELMIRON® (polysulfate de pentosan sodique) est de 300 mg/jour par voie orale, fractionnée en trois prises d'une capsule de 100 mg.

Certains patients atteints de cystite interstitielle doivent prendre ELMIRON® durant six à huit semaines avant d'obtenir un soulagement. Le traitement par ELMIRON® doit se poursuivre à longue échéance pour que l'effet thérapeutique persiste.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. D'après les données pharmacodynamiques du médicament, la toxicité se manifesterait probablement sous forme d'anticoagulation, de saignements, de thrombocytopenie, d'anomalies de la fonction hépatique et de troubles gastriques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans le cadre d'un essai clinique d'une durée de 32 semaines à une posologie quotidienne de 900 mg (n = 127), une hémorragie rectale a été

signalée en tant qu'événement indésirable chez 15 % des patients. Lors d'un essai clinique d'une durée de 16 semaines qui regroupait 51 patients dans le groupe ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) et 49 patients dans le groupe placebo, on a signalé des résultats élevés aux tests de fonction hépatique en tant qu'événement indésirable chez 11,8 % des patients dans le groupe ayant reçu ELMIRON[®] à raison de 900 mg par jour par rapport à 2 % chez les patients du groupe placebo. En cas de surdosage aigu, on devrait effectuer un lavage gastrique si possible, garder le patient sous observation et assurer un traitement symptomatique et de soutien.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le principe actif d'ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) est biodisponible par voie orale. Son mécanisme d'action serait d'adhérer à la surface de la vessie et de combler la couche déficiente de glycosaminoglycane naturelle. On pense que cette action améliore les symptômes de la cystite interstitielle.

Pharmacodynamie

ELMIRON[®] est conçu pour le traitement de la cystite interstitielle. Chez les patients qui souffrent de cystite interstitielle, la couche protectrice de glycosaminoglycane dans la vessie est déficiente ou défectueuse, ce qui permet la diffusion de composants irritants présents dans l'urine jusqu'à la paroi sous-jacente de la vessie. La réponse inflammatoire qui en résulte au niveau de la paroi de la vessie occasionne les symptômes de la cystite interstitielle. On ne dispose cependant pas de preuve définitive à cet effet.

En plus de son action comme succédané de glycosaminoglycane dans la vessie, le polysulfate de pentosan sodique possède un faible effet anticoagulant, un effet fibrinolytique, un effet lipolytique et une action anti-inflammatoire.

Absorption :

Lors d'une étude de pharmacologie clinique dans laquelle des volontaires femmes en bonne santé ont reçu *per os* une dose unique de 300 mg ou de 450 mg de polysulfate de pentosan sodique radiomarké dans des conditions de jeûne, le pic moyen de radioactivité plasmatique a été constaté deux heures environ après la prise du médicament. En se basant sur l'élimination urinaire de la radioactivité, on a constaté qu'environ 6 % en moyenne de la dose orale radiomarkée de polysulfate de pentosan sodique étaient absorbés et atteignaient la circulation systémique. Dans les études cliniques, ELMIRON[®] a été administré avec de l'eau une heure avant ou deux heures après les repas; l'effet des aliments sur l'absorption de polysulfate de pentosan sodique n'est pas connu.

Distribution :

Des études à radiomarkage par voie parentérale chez les animaux indiquent une distribution importante dans l'épithélium du tractus génito-urinaire, avec des quantités plus faibles retrouvées dans le foie, la rate, les poumons, la peau, le périoste et la moelle osseuse. La pénétration des érythrocytes est très faible.

Métabolisme :

La fraction absorbée d'une dose de polysulfate de pentosan sodique est métabolisée en un grand nombre de métabolites par désulfatation partielle dans le foie et dans la rate et par dépolymérisation partielle dans le rein. La désulfatation et la dépolymérisation peuvent toutes deux être saturées par une administration continue du médicament.

Excrétion :

Après l'administration orale d'une dose de 300 mg ou de 450 mg de polysulfate de pentosan sodique radiomarqué à des groupes de sujets sains, la radioactivité plasmatique a diminué avec des demi-vies moyennes de 27 et 20 heures respectivement. La plus grande partie (84 % en moyenne) d'une dose de polysulfate de pentosan sodique administré oralement est éliminée dans les selles sous forme inchangée. En moyenne, 6 % d'une dose prise oralement sont éliminés dans l'urine, surtout sous forme de métabolites désulfatés et dépolymérisés. Seule une fraction minime de la dose administrée (0,14 % en moyenne) est retrouvée intacte.

Populations particulières

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés ou atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) est fourni en capsules de gélatine opaque dure, portant l'inscription « BNP7600 » et contenant 100 mg de polysulfate de pentosan sodique.

Chaque capsule ELMIRON[®] contient 100 mg de polysulfate de pentosan sodique et les ingrédients inactifs suivants : gélatine, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

Distribué en flacons de 100 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

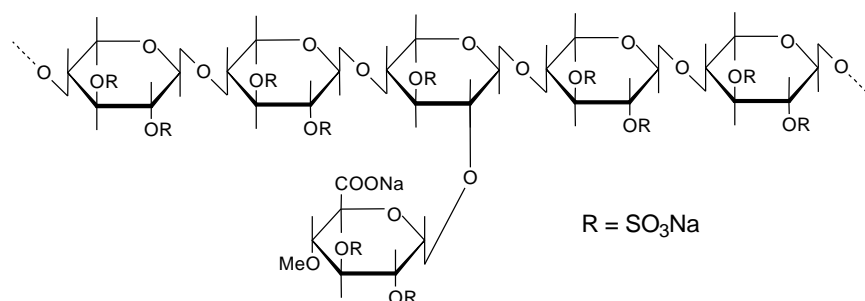
Substance pharmaceutique

Nom propre : Polysulfate de pentosan sodique

Nom chimique : β -D-xylan, (1 \rightarrow 4), 2,3-bis (sulfate d'hydrogène), sel de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $[C_5H_6Na_2O_{10}S_2]_n$ où $n = 6$ à 12
4 000 à 6 000 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le polysulfate de pentosan sodique est un dérivé macromoléculaire semi-synthétique d'hydrate de carbone de type héparinique qui ressemble chimiquement et structurellement aux glycosaminoglycanes. C'est une poudre blanche inodore, légèrement hygroscopique et soluble à 50 % dans l'eau à un pH de 6.

ESSAIS CLINIQUES

ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) a fait l'objet de deux essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo dans le traitement de la cystite interstitielle. Des groupes de patients comptant à peu près le même nombre de sujets ont reçu soit le placebo soit ELMIRON[®] à raison de 100 mg trois fois par jour dans le cadre d'un traitement de trois mois à double insu. L'évaluation clinique globale était basée sur l'évaluation globale par le patient de son amélioration, sur l'évaluation de l'amélioration par l'investigateur et sur les scores aux échelles de douleur et d'urgence mictionnelle. Dans ces études ($n = 258$ au total), l'évaluation globale par

le patient et par l'investigateur indiquait une amélioration de plus de 25 % chez deux fois plus de patients sous ELMIRON[®] par rapport aux sujets sous placebo (env. 30 % par rapport à env. 15 %, $p < 0,05$). Dans le cas de l'évaluation fondée sur l'échelle de douleur à cinq points, environ la moitié des patients sous ELMIRON[®] ont signalé une baisse d'au moins un point du score de douleur par rapport au départ. Une réduction de l'urgence mictionnelle a été observée chez 62 % des patients sous ELMIRON[®], comparativement à 43 % des patients sous placebo dans la deuxième étude.

Quatre sujets sous ELMIRON[®] et huit sujets sous placebo ont été retirés de ces deux études en raison d'un événement indésirable. Au cours de la première étude, 5 % des patients sous ELMIRON[®] ont signalé un événement indésirable, puis 9 % l'ont fait dans la deuxième étude (ce taux chez les sujets sous placebo a été de 14 % et 13 % dans chaque étude respectivement). Lors d'une étude ouverte (n = 1 274) menée auprès de 246 patients prenant ELMIRON[®] à long terme, 137 ont signalé des événements indésirables. Les événements indésirables le plus souvent signalés comprenaient nausées, diarrhée, éruption cutanée, alopecie, céphalées et étourdissements.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études ont démontré que les cellules transitionnelles de la vessie sécrètent de la glycosaminoglycane (GAG), qui adhère à leur surface. Il a aussi été démontré que cette couche de GAG peut être remplacée par des GAG exogènes, notamment l'héparine ou le polysulfate de pentosan sodique (PPS). Dans deux études où il y avait adhésion de bactéries à des vessies de lapin traitées à l'acide, le traitement de la vessie avec ces composés a réduit la concentration bactérienne au niveau de référence normal. L'application préalable de l'un ou l'autre des composés aux bactéries n'a eu aucun effet sur la capacité des bactéries d'adhérer à la vessie traitée à l'acide, ce qui indique que l'effet était dû à l'interaction des composés avec la paroi vésicale endommagée plutôt qu'à une interaction avec les bactéries.

L'incidence d'infections urinaires était significativement plus élevée chez les lapins dont la vessie avait été traitée à l'acide que chez les lapins dont la vessie était intacte ou dont la vessie altérée par l'acide avait été traitée par PPS avant l'instillation de bactéries pathogènes. D'après ces données, l'adhésion des bactéries est un facteur pathogénique essentiel mais que les GAG peuvent prévenir dans le cas d'une vessie endommagée. Il a aussi été démontré que le PPS réduisait l'adhésion de calcium et de protéines à la vessie du lapin, indiquant la possibilité d'une activité anti-adhésion au niveau moléculaire et ionique.

Pharmacologie humaine

Les concentrations du polysulfate de pentosan sodique (PPS) dans le sang et l'urine ont été mesurées chez huit volontaires après l'administration de doses de PPS par voie intraveineuse et orale. À l'état d'équilibre, l'administration orale a donné lieu à des taux plasmatiques de PPS allant de 0,02 à 0,05 mcg/ml. En se basant sur les taux plasmatiques ou urinaires obtenus avec l'administration orale et i.v., on a déterminé que la biodisponibilité estimative du PPS était de 0,5 à 1 %.

L'absorption et l'excrétion du PPS radiomarqué ont été mesurées chez trois volontaires de sexe masculin après l'administration d'une seule dose de PPS tritié par voie orale. Environ 84 % et 11,6 % du PPS radiomarqué a été récupéré dans l'urine et les selles respectivement dans les 120 heures suivant la prise. À peu près 3,5 % de la radioactivité récupérée s'est retrouvée dans l'urine au bout de 24 heures et dans les selles au bout de 72 heures.

Dans le cadre d'une étude croisée en deux phases, on a administré du PPS tritié à huit volontaires de sexe masculin. Cent quarante-quatre heures après l'administration, environ 27 % de la dose parentérale et 11 % de la dose orale de PPS tritié avaient été excrétées dans l'urine. D'après cette étude, des quantités suffisantes de PPS non métabolisé atteignent l'urine pour être efficaces dans la cystite interstitielle.

On a étudié le métabolisme d'un dérivé iodé du PPS ainsi que celui du PPS sans radiomarquage lors de l'injection par voie i.v. et par voie s.c. chez cinq volontaires en santé. La radioactivité était décelable dans l'urine au maximum une heure après l'injection i.v. Les techniques d'imagerie ont permis de constater que la principale portion de PPS radiomarqué se trouvait dans le foie et la rate. Après l'injection de PPS radiomarqué seul, il n'y avait dans l'urine que du PPS radiomarqué dépolymérisé. Par contre, après l'injection de PPS radiomarqué avec 50 mg de PPS non marqué, on a décelé du PPS radiomarqué macromoléculaire (dont une proportion avait une affinité pour le polybrène) ainsi que du PPS radiomarqué dépolymérisé. Cette étude indiquerait que les mécanismes de désulfatation et de dépolymérisation du PPS peuvent atteindre la saturation à des doses pertinentes sur le plan pharmacologique.

Dans une étude de groupe séquentielle à dose unique, l'évolution de la radioactivité à la suite de l'administration orale de polysulfate de pentosan sodique marqué au ^3H (^3H -PPS) a été évaluée chez des femmes en bonne santé. Le groupe 1 (7 sujets en fin d'étude) a reçu une dose unique de ^3H -PPS (200 μCi , ~ 15 mg PPS) complétée par 300 mg de PPS non marqué, et le groupe 2 (8 sujets en fin d'étude) a reçu une dose unique de ^3H -PPS (300 μCi , ~ 15 mg PPS) complétée par 450 mg de PPS non marqué. Dans les deux groupes, des mesures de radioactivité ont été réalisées dans des échantillons de sang, d'urines et de selles recueillis jusqu'à cinq jours après l'administration du médicament. Les pics plasmatiques moyens des concentrations de PPS (250 et 358 ng- eq/ml respectivement pour les groupes 1 et 2) ont été relevés 2,08 et 1,83 heures après l'administration du médicament marqué. La plus grande partie de la radioactivité a été retrouvée dans les selles (84,1 % et 57,8 % respectivement dans les groupes 1 et 2), principalement sous la forme de PPS intact. Dans le plasma et l'urine, les taux de radioactivité ont été bas, ce qui concorde avec la faible biodisponibilité orale du PPS. Dans la circulation, la plupart du PPS a été caractérisé par une désulfatation partielle, avec une taille moléculaire inférieure à celle du PPS intact. Les rapports des valeurs de C_{max} et d'ASC, normalisées en termes de dose et transformées en logarithme, du traitement par 200 μCi de ^3H -PPS (groupe 1) à celles du traitement par 300 μCi de ^3H -PPS (groupe 2) ont respectivement été de 100,65 % et 106,26 %, et les intervalles de confiance à 90 % pour les variables pharmacocinétiques des deux produits se sont situés entre 80 % et 125 %, ce qui indique que les paramètres pharmacocinétiques évoluent proportionnellement à la dose administrée.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ orale du polysulfate de pentosan sodique (PPS) chez le rat ou la souris est de 36 à 56 g/kg. Dans des études de toxicologie orale de six mois et de un an à des doses de PPS de 5, 25, 50 et 100 mg/kg/jour chez le rat, il n'y a eu aucune mortalité liée au médicament ni aucune coagulation anormale, quelle que soit la dose. Au-dessus d'une dose orale de 25 mg/kg/jour, une leucopénie légère a été notée dans une étude. Les évaluations nécropsiques, qu'elles soient macroscopiques ou microscopiques, étaient normales dans tous les groupes. Douze singes ont été exposés à des doses orales de PPS de 2, 50 ou 200 mg/kg/jour pendant six mois. Il n'y a pas eu d'effet toxique détectable à 2 ou 50 mg/kg. La dose de 200 mg/kg (50 fois la dose humaine prévue) a causé des hémorragies gastro-intestinales suivies de mort chez trois des quatre animaux après le quatrième mois. Dix-huit babouins ont reçu des injections sous-cutanées de 4,5; 6,7 ou 10 mg/kg/jour de PPS pendant une période de quatre semaines. Des temps de céphaline élevés ont été notés dans les groupes de 6,7 et 10 mg/kg à trois semaines.

Tératologie

Des études de reproduction chez le rat ayant reçu du PPS en injection intramusculaire ou intrapéritonéale à des doses allant jusqu'à cinq fois la dose orale humaine recommandée n'ont montré aucun effet sur la fertilité, ni aucune malformation dans la progéniture. Des souris et des lapines gravides ont reçu des injections sous-cutanées de PPS de deux à quatre fois la dose orale humaine lors de l'organogenèse fœtale, sans effet sur le développement fœtal. Il n'y a pas eu d'effet tératogène. Aucun effet défavorable n'a été noté sur le développement périnatal ou postnatal dans la progéniture des rats ayant reçu du PPS par voie parentérale. L'effet du polysulfate de pentosan sodique sur la spermatogenèse n'a pas été étudié. Des études sur les femmes subissant une interruption volontaire de grossesse ont démontré que le polysulfate de pentosan sodique ne traverse pas la barrière placentaire. Cependant, le bain direct, *in vitro*, d'embryons cultivés peut causer des anomalies aux bourgeons des membres.

Mutagenèse

Le test bactérien d'Ames n'a démontré aucune action mutagène. De même, le test du micronoyau sur des cellules de mammifère *in vivo* n'a produit aucun effet mutagène chez la souris en présence du PPS. Sur la base de la structure chimique du PPS et de son manque d'activité mutagène, il est peu probable que le PPS soit carcinogène. Le PPS est lié aux glycosaminoglycanes, substances trouvées naturellement chez de nombreux vertébrés dans les tissus conjonctifs et les liquides, tels que la peau, les os, le cartilage, les parois artérielles, le cordon ombilical, l'humeur aqueuse, la cornée et le liquide synovial.

Carcinogenèse

Lors d'études d'ELMIRON[®] (polysulfate de pentosan sodique) portant sur la carcinogénicité à long terme chez des rats, on n'a observé aucun potentiel carcinogène avec l'exposition aux doses atteignant 60 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain mesurée en mg/kg.

On a administré ELMIRON[®] à des souris mâles et femelles pendant une période de deux ans à des doses de 56, 168 et 504 mg/kg. On a signalé une augmentation statistiquement significative des cas d'hémangiosarcome chez les mâles et de néoplasmes hépatocellulaires (adénome et/ou carcinome) chez des souris mâles et femelles ayant été exposés à la dose la plus élevée, c.-à-d. environ 117 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain mesurée en mg/kg. À cette

même dose, on a également observé une augmentation importante de lymphomes malins chez les souris femelles. On n'a pas signalé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'un néoplasme quelconque chez les mâles ou les femelles à la dose moyenne ou à la dose la plus faible. Cette dernière correspond à environ 13 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain mesurée en mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Parsons CL, Schmidt JD, Pollen JJ. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 1983;130:51-53.
2. Hurst RE, et al. Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface. *J Urol* 1987;138:433-437.
3. Parsons CL. Sodium Pentosanpolysulfate Treatment of Interstitial Cystitis: An Update Supplement. *Urology* 1987;29:14-16.
4. Mulholland SG, et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. *Urology* 1990;35:552-558.
5. Fischer AM, et al. A comparison of pentosan polysulphate and heparin II: Effects of subcutaneous injections. *Thromb Hæmost* 1982;47:109-113.
6. Schneider J, Bierbaum D, Mross F, Kapp-Schwoerer H. Medikamentöse thrombose und embolieprophylaxe mit SP-54 bei der therapie gynakologischer karzinome mit radium und telekobaltsbestrahlung. *Med Welt* 1967;18:1446.
7. Fellstrom B, et al. Pentosan polysulphate (ELMIRON[®]): pharmacokinetics and effects on the urinary inhibition of crystal growth. Dans : Vahlensieck W, Gasser G, réd. *Pathogenese und Klinik der Harnsteine*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 1987.
8. Grigsby PW, Pilepich MV, Parsons CL. Preliminary results of a phase I/II study of sodium pentosanpolysulphate in the treatment of chronic radiation-induced proctitis. *Am J Clin Oncol* 1990;13:28-31.
9. Vinazzer H, et al. Influence of heparin, of different heparin fractions, and of a low molecular weight heparin-like substance on the mechanism of fibrinolysis. *Thromb Res* 1982;27:341-352.
10. Frandoli G, Spreafico PL. Lipoprotein-lipase modifications in subjects treated with a synthetic, heparin-like polyanion (SP-54). *Il Farmaco* 1972;27:514-519.
11. Kalben DA. Pharmacological studies on the anti-inflammatory effect of a semisynthetic polysaccharide (pentosan polysulphate). *Pharmacology* 1973;9:74-78.
12. Greenslade D, Vickers J, Hopkins R. 3H-sodium polysulphate: A pharmacokinetic study in man after oral administration. Hazleton Laboratories Europe Ltd., Harrogate, North Yorkshire, England. Rapport N° 33350-021/2, juillet 1983.
13. Lozonczy H, Naggy I, David M. Effects of various doses of SP54 on fibrinolytic activity in patients with thrombotic diseases. *Folia Hæmatol Int Mag Klin Morphol* 1988;115:388-393.

14. Taugner R, Karsunky K-P. Resorption, Verteilung und Ausscheidung von S35 markiertein SP-54 an Ratten. Rapport du I. Physiol. Institut der Universitat Heidelberg. Données internes.
15. MacGregor IR, et al. Metabolism of sodium pentosan polysulphate in man – catabolism of iodinated derivatives. *Thromb Hæmost* 1984;51:321-325.
16. MacGregor IR, et al. Metabolism of sodium pentosan polysulphate in man measured by a new competitive binding assay for sulphated polysaccharides – comparison with effects upon anticoagulant activity: lipolysis and platelet α -granule proteins. *Thromb Hæmost* 1985;53:411-414.
17. Kummer M, Krinz K, Bauer R. Absorption, distribution and excretion of 3H SP54 after parenteral and oral application in eight healthy male volunteers. Rapport final SP54, MK/a-37. Labor fur Pharmakokinetik und Biopharmazie, Paschelanger 11, 8000 Munich 83, Allemagne.
18. Raasch E. Acute oral toxicity of Na-pentosan polysulphate in rats and mice. *Battelle, BleV*, V.63, 592.
19. Klocking HP, Markwardt F. Report on toxicological trials with sodium pentosan polysulphate (6 months) in rats after oral uptake. Institute for Pharmacology and Toxicology, janvier 1987. Données internes.
20. Toxicité chronique du 8061 CB (SP 54) octobre 1963. Traduction française.
21. Ginocchio AV. Compound SP 54 six month toxicity study in Rhesus monkeys. Consultax Labs, Ltd. Avril 1972. Données internes.
22. Virgo DM, et al. Four week subcutaneous toxicity study in baboons. *Life Science Research*, 3. Mars 1980. Données internes.
23. Schafer H. Toxicity examination in rats II. Fecundity disturbances and teratogenous effects during intramuscular application. Physiological Institute, University Heidelberg, 23 janvier 1963. Données internes.
24. Schafer H. Toxicity examination in rats II. Fecundity disturbances and teratogenous effects during intraperitoneal application. Physiological Institute, University Heidelberg, 17 septembre 1963. Données internes.
25. Palmer AK, et al. Effect of SP54 on pregnancy of the mouse. Huntingdon Research Centre, 20 février 1967. Données internes.
26. Palmer AK, et al. Effect of SP54 on pregnancy of the New Zealand White Rabbit. Huntingdon Research Centre, 11 février 1969. Données internes.

27. Morriss GM, et al. Effect of SP54 on peri and postnatal development of the rat. Huntingdon Research Centre, 8 août 1969. Données internes.
28. Forestier F, et al. Absence of transplacental passage of pentosan polysulfate during mid trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1986;56:247-249.
29. Schonform W. Investigation on the mutagenicity of pentosan polysulfate using the reserve mutation assay with *Salmonella Typhimurium* according to Ames, Battelle Institute e.v., 2 septembre 1982. Données internes.
30. Raasch E. Investigation of pentosan polysulfate for mutagenicity in the Micronucleus Test, Battelle Institute e.v., août 1982. Données internes.
31. Abdo KM, Johnson JD, Nyska A. Toxicity and carcinogenicity of Elmiron in F344/N rats and B6C3F1 mice following 2 years of gavage administration. *Arch Toxicol* 2003;77(12):702-711.
32. NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of Elmiron (Cas. No. 37319-17-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, mai 2004;(512):7-289.
33. Goad KE, Horne MK 3rd, Gralnick HR. Pentosan-induced thrombocytopenia: support for an immune complex mechanism. *Br J Haematol* 1994;88(4):803-808.
34. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CR. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *Br J Urol Int* 2004;94(6):845-847.
35. van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005;66(4):707-711.
36. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, et al. Randomized double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005;65(4):654-658.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ELMIRON**[®]*

capsules de polysulfate de pentosan sodique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'**ELMIRON**[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'**ELMIRON**[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le traitement de l'inflammation et l'irritation de la paroi de la vessie (cystite interstitielle).

Les effets de ce médicament :

On pense qu'**ELMIRON**[®] adhère à la surface de la vessie en comblant la couche déficiente. On pense que cette action entraînerait une amélioration des symptômes de la cystite interstitielle.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas **ELMIRON**[®] si vous présentez une hypersensibilité connue au médicament, aux substances apparentées ou à tout autre ingrédient du médicament.

L'ingrédient médicinal est :

le polysulfate de pentosan sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

la capsule de gélatine, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et du dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Capsules : 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **ELMIRON**[®] si :

- vous prenez un traitement anticoagulant, tels les anticoagulants coumariniques, l'héparine, le t-PA, la streptokinase, l'AAS (acide acétylsalicylique) à doses élevées ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène;

- vous avez un risque accru d'hémorragie en raison de lésions gastro-intestinales ulcéreuses (plaies dans le tube digestif), d'anévrismes (saillies comme un ballon dans un vaisseau sanguin) ou de diverticules (petites protrusions de la muqueuse intestinale dans le muscle avoisinant);
- vous allez subir une chirurgie;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez des troubles hépatiques.

L'innocuité et l'efficacité d'**ELMIRON**[®] chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Étant donné qu'**ELMIRON**[®] exerce un faible effet anticoagulant (il fluidifie le sang), avertissez votre médecin ou pharmacien si vous prenez un autre traitement anticoagulant tel que la warfarine, l'AAS (acide acétylsalicylique) à dose élevée ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée d'**ELMIRON**[®] est de 300 mg/jour par voie orale, fractionnée en trois prises d'une capsule de 100 mg par jour. Les capsules doivent être prises avec de l'eau, au moins 1 heure avant les repas ou 2 heures après.

Surdosage :

En cas de surdosage, contactez votre médecin ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près. Apportez le flacon de médicament étiqueté avec vous.

Dose oubliée :

Prenez la dose dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Si vous vous en rendez compte peu avant le moment prévu pour la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante prévue. Ne prenez pas des doses doubles pour compenser la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

ELMIRON[®] est généralement bien toléré. Des effets indésirables sont rarement rapportés et ils ne nécessitent habituellement pas l'interruption du traitement. Les effets les plus fréquents concernent la

digestion, le sang et la peau. Parmi les réactions fréquentes que vous pourriez avoir, on peut citer les nausées et une perte de cheveux.

Ce médicament peut élever le taux d'enzymes dans le foie. Votre médecin peut commander des tests sanguins pour confirmer cet effet.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Maux de tête	✓		
	Douleur abdominale	✓		
	Diarrhée	✓		
	Éruption cutanée		✓	
	Résultats anormaux au test du foie		✓	
	Sang dans les selles		✓	
	Saignements de nez		✓	
Rares	Saignements des gencives		✓	
	Étourdissements	✓		
	Bleus Réactions allergiques		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ELMIRON® veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Garder hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.janssen.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1 800 567-3331

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : janvier 2011

* Marque déposée de IVAX Research, LLC, utilisée sous licence.