

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Picoprep, poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere sachet bevat de volgende werkzame bestanddelen:

Natriumpicosulfaat	10,0 mg
Magnesiumoxide, licht	3,5 g
Watervrij citroenzuur	12,0 g

Iedere sachet bevat tevens:

Kaliumwaterstofcarbonaat 0,5 g [equivalent aan 5 mmol (195 mg) kalium]

Lactose (als bestanddeel van de smaakstof)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank

Wit kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Picoprep is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar:

- om de darm te reinigen voorafgaand aan een röntgenologisch onderzoek of endoscopie.
- om de darm te reinigen voorafgaand aan chirurgie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.4 betreffende open colorectaalchirurgie)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De twee sachets Picoprep worden ingenomen afhankelijk van het geplande tijdstip van de ingreep:

- Het eerste gereconstitueerde sachet moet 10 tot 18 uur voor de ingreep worden ingenomen, gevolgd door minstens 5 keer 250 ml aan heldere vloeistof, verspreid over verschillende uren.
- Het tweede gereconstitueerde sachet wordt 4 tot 6 uur voor de ingreep ingenomen, gevolgd door minstens 3 keer 250 ml aan heldere vloeistof, verspreid over verschillende uren.
- Heldere vloeistof mag worden genomen tot 2 uur voor de ziekenhuisbehandeling.

Bijzondere patiëntgroepen:

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met een laag lichaamsgewicht (BMI lager dan 18). Het hierboven genoemde rehydratie-regime is niet getest bij dergelijke patiënten en daarom is controle op de vochtbalans aangewezen en moet desgewenst het rehydratie-regime worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

Bij het product wordt een maatlepel geleverd. Het wordt aanbevolen om met een recht, plat voorwerp zoals de botte zijde van een mes, over de volle maatlepel te strijken om een vlak oppervlak van het poeder te verkrijgen. Eén afgestreken maatlepel bevat dan een kwart van de inhoud van het sachet (oftewel 4 g poeder).

Zie voor de timing van toediening bij kinderen, de instructies voor volwassenen

1 - 2 jaar: eerste dosis is 1 afgestreken maatlepel, tweede dosis is 1 afgestreken maatlepel

2 - 4 jaar: eerste dosis is 2 afgestreken maatlepels, tweede dosis is 2 afgestreken maatlepels

4 - 9 jaar: eerste dosis is 1 sachet, tweede dosis is 2 maatlepels

9 jaar en ouder: volwassen dosering

Wijze van toediening

Toedieningsweg: oraal

Bereidingsinstructies (volwassenen):

Los de inhoud van een sachet op in een kop water (ongeveer 150 ml). Roer gedurende 2-3 minuten. De oplossing zou er nu uit moeten zien als een gebroken witte, wolkachtige vloeistof met een vage sinaasappelgeur. Drink de oplossing. Als het warm is geworden even wachten tot de oplossing voldoende is afgekoeld om deze te kunnen drinken.

Bereidingsinstructies (pediatrische patiënten):

Los de benodigde hoeveelheid poeder op in een kop water waarin ongeveer 50 ml water per maatlepel zit. Roer gedurende 2-3 minuten. De oplossing zou er nu uit moeten zien als een gebroken witte, wolkachtige vloeistof met een vage sinaasappelgeur. Drink de oplossing. Als het warm is geworden even wachten tot de oplossing voldoende is afgekoeld om deze te kunnen drinken.

Gooi het restant uit de sachets weg.

Voor bereidingsinstructies van een volledig sachet voor kinderen van 4-9 jaar, zie instructies voor volwassenen.

De dag voorafgaand aan de behandeling wordt een laag residu dieet aanbevolen. Een dieet met uitsluitend heldere vloeistoffen is aanbevolen op de dag van de behandeling zelf. Om dehydratie te voorkomen is het belangrijk de vloeistofaanbevelingen op te volgen zoals aangegeven bij de Picoprep dosering, zolang het effect van Picoprep aanhoudt (zie rubriek 4.2 Dosering). Naast de vloeistofinname zoals bedoeld bij het behandelingsprotocol (Picoprep + additionele vloeistoffen), wordt een normale, op dorst geleide inname van vloeistoffen aanbevolen.

Heldere vloeistoffen moeten bestaan uit een diversiteit aan vruchtensappen zonder vruchtvlies, frisdrank, heldere bouillon, thee, koffie (zonder melk, soja of room) en water. Drink niet alleen maar water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Congestief hartfalen
- Maagretentie

- Gastro-intestinale ulceratie
- Toxische colitis
- Toxisch megacolon
- Ileus
- Misselijkheid en braken
- Acute abdominale aandoeningen die een operatie vergen zoals acute appendicitis
- Bekende of vermoede gastro-intestinale obstructies of perforaties
- Ernstige dehydratie
- Rhabdomyolyse
- Hypermagnesiëmie
- Actieve inflammatoire darmaandoening
- Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie kan magnesium in het plasma accumuleren. Een ander geneesmiddel dient in deze gevallen te worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien er geen klinisch relevant voordeel kon worden aangetoond om de darmen te reinigen voorafgaand aan electieve, open colorectalchirurgie dienen darmreinigers alleen te worden ingezet voor darmchirurgie als hier een duidelijke noodzaak voor is. De risico's van de behandeling moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen en moeten afhankelijk zijn van de uit te voeren chirurgische ingreep.

Bij onvoldoende of overmatige inname van water en elektrolyten kunnen er klinisch significante deficiënties ontstaan, met name bij minder fitte patiënten. Daarom moet speciaal aandacht worden besteed aan patiënten met laag lichaamsgewicht, kinderen, ouderen, verzwakte patiënten en patiënten met een risico op hypokaliëmie of hyponatriëmie. Het is noodzakelijk direct corrigerende maatregelen te nemen om de vocht/elektrolytenbalans te herstellen indien zich signalen of symptomen van hypokaliëmie of hyponatriëmie voordoen. Het drinken van alleen maar water ter vervanging van het verloren vocht, kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans.

Voorzichtigheid moet ook worden betracht bij patiënten die recent een gastro-intestinale ingreep hebben ondergaan, met een verminderde nierfunctie, een hartaandoening of inflammatoire darmaandoening.

Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de water/elektrolytenbalans kunnen beïnvloeden, zoals diuretica, corticosteroiden en lithium (zie rubriek 4.5).

Picoprep kan de absorptie van regelmatig voorgeschreven orale geneesmiddelen veranderen en moet met voorzichtigheid worden gebruikt. Er zijn bijvoorbeeld enkele meldingen van toevallen bij patiënten die anti-epileptica gebruiken die daarvoor goed onder controle waren (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

De periode van darmreiniging dient niet langer dan 24 uur te duren, omdat bij langere voorbereiding het risico bestaat op een verstoorde water/elektrolytenbalans.

Voor een ingreep die vroeg op de dag plaatsvindt, kan het nodig zijn de tweede dosis 's nachts in te nemen waardoor de slaap mogelijk verstoord wordt.

Dit geneesmiddel bevat 5 mmol (of 195 mg) kalium per sachet. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met verminderde nierfunctie of patiënten die een gecontroleerd kaliumdieet volgen.

Dit geneesmiddel bevat lactose als onderdeel van de smaak. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Picoprep moet niet worden gebruikt als gewoon laxans.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als laxans verhoogt Picoprep de gastro-intestinale passagesnelheid. De absorptie van andere oraal toegediende geneesmiddelen (zoals anti-epileptica, contraceptiva, anti-diabetica en antibiotica) kunnen daarom zijn veranderd tijdens de behandelperiode (zie rubriek 4.4). Tetracycline en fluoroquinolon antibiotica, ijzer, digoxine, chloorpromazine en penicillamine moeten minstens 2 uur voor en niet minder dan 6 uur na toediening van Picoprep worden ingenomen om chelatie met magnesium te voorkomen. .

Het effect van Picoprep wordt verminderd door gebruik van bulkvormende laxantia.

U moet voorzichtig zijn bij patiënten die al geneesmiddelen krijgen die in verband worden gebracht met hypokaliëmie (zoals diuretica, corticosteroiden, of geneesmiddelen waarbij hypokaliëmie een bijzonder risico vormt, zoals bij hartglycosiden). Voorzichtigheid wordt ook geadviseerd wanneer Picoprep wordt toegepast bij patiënten die NSAIDs gebruiken of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH kunnen induceren zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers, antipsychotica en carbamazepine omdat deze geneesmiddelen het risico op waterretentie en/of een verstoorde elektrolytenbalans kunnen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische data beschikbaar van Picoprep bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben een reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Uit veiligheidsoverwegingen verdient het de voorkeur het gebruik van Picoprep tijdens de zwangerschap te vermijden aangezien het een stimulerend laxans is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Picoprep op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij een orale dosis van natriumpicosulfaat tot 100 mg/kg was de vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes ratten niet beïnvloed.

Borstvoeding

Er is geen ervaring met het gebruik van Picoprep bij moeders die borstvoeding geven. Echter, gezien de farmacokinetische eigenschappen van de werkzame bestanddelen kan behandeling met Picoprep worden overwogen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent waargenomen bijwerkingen tijdens klinische studies zijn misselijkheid, hoofdpijn en braken.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	<u>Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</u>	<u>Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</u>	<u>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</u>
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie en hypokaliëmie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Epilepsie, grand mal convulsie, convulsies, verwardheid	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid en proctalgie	Braken, buikpijn, aftoedvormige zweren in het ileum*	Diarree, faecale incontinentie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag (inclusief erythemateuze en maculopapulaire uitslag, urticaria en purpura)	

*Geïsoleerde gevallen van milde reversibele aftoedvormige ulcera in het ileum zijn gerapporteerd.

De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op post-marketing ervaring.

Diarree en faecale incontinentie zijn primaire klinische effecten van Picoprep. Geïsoleerde gevallen van ernstige diarree zijn post-marketing gerapporteerd.

Hyponatriëmie geassocieerd met of zonder convulsie is gemeld. Er zijn geïsoleerde gevallen bekend van een toeval/grand mal convulsie zonder een geassocieerde hyponatriëmie bij epilepsiepatiënten. Er zijn geïsoleerde gevallen bekend van anafylactoïde reacties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering zal leiden tot overmatige diarree. De behandeling bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen en correctie van de vocht- en elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: contactlaxantia, ATC-code: A06AB58

De werkzame bestanddelen van Picoprep zijn natriumpicosulfaat en magnesiumcitraat. Natriumpicosulfaat is een lokaal werkend stimulerend laxans dat na bacteriële splitsing in het colon overgaat in het actief laxerende bestanddeel bis-(p-hydroxyfenyl)-pyridyl-2-methaan (BHPM), wat een tweevoudige werking heeft, het stimuleren van de mucosa van zowel de dikke darm als het rectum. Magnesiumcitraat werkt als een osmotisch laxans door vocht vast te houden in het colon. De gecombineerde werking van de twee bestanddelen is die van een “reinigend” effect gecombineerd met een peristaltische stimulatie om de darm leeg te maken.

Dit product is niet bestemd voor het gebruik als normaal laxans.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het toedieningsschema beschreven in rubriek 4.2 ‘Dosering’, hierna aan te duiden als het toegespitste toedieningsschema, is onderzocht en beoordeeld in onderzoek 000121 (het OPTIMA-onderzoek) waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Picoprep toegediend volgens het toegespitste toedieningsschema werden vergeleken met het vaste toedieningsschema (d.w.z. de eerste dosis wordt voor 8 uur 's ochtends ingenomen en de tweede dosis wordt 6-8 uur later ingenomen op de dag vóór de ingreep), aangeduid als het 'dag-tevoren'-toedieningsschema (er werden 204 patiënten gerandomiseerd, van wie er 131 het toegespitste toedieningsschema volgden en 73 het dag-tevoren-toedieningsschema volgden).

Het onderzoek wees uit dat het toegespitste toedieningsschema beter was dan het dag-tevoren-schema wat betreft het algeheel reinigen van het colon en de respondentstatus voor het reinigen van het colon ascendens. Voor algehele reiniging van het colon werd het toegespitste toedieningsschema vergeleken met het dag-tevoren-schema op basis van het verschil tussen de twee behandelingen in de totale score op de Ottawa Scale (de gemiddelde totale score op de Ottawa Scale was 4,26 en 8,19 voor respectievelijk het toegespitste toedieningsschema en het dag-tevoren-toedieningsschema, met een bijbehorende p-waarde < 0,0001 voor de intent-to-treat (ITT)-analyse). Voor de respondentstatus van het colon ascendens werd het percentage patiënten met een score op de Ottawa Scale van 0 (uitstekend) of 1 (goed) vergeleken tussen het toegespitste toedieningsschema en het dag-tevoren-toedieningsschema. Bij patiënten die gerandomiseerd waren naar het toegespitste toedieningsschema bleek de kans dat zij respondenten waren wat betreft het reinigen van het colon ascendens 4,05 keer zo groot als bij patiënten die gerandomiseerd waren naar het dag-tevoren-schema.

Eindpunt	Onderzoekspopulatie (n=204)	Dag-tevoren-toedieningsschema Picoprep Schatting (n=73)	Toegespitste toedieningsschema Picoprep Schatting (95%-BI) (n=131)
Gemiddelde totale score op de Ottawa Scale (gecorrigeerde schatting)	ITT	8,19	4,26 -3,93(-4,99,-2,87) p-waarde < 0,0001
Percentage patiënten met een score op de Ottawa Scale van 0 (uitstekend) of 1 (goed) wat betreft het reinigen van het colon ascendens (ongecorrigeerde schatting)	ITT	15,1%	61,1% RD* 0,46 (0,34; 0,58) RR** 4,05 (2,31; 7,11)

* Absoluut risicoverschil (ongecorrigeerd)

** Relatief risico (ongecorrigeerd)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beide actieve bestanddelen zijn lokaal actief in de colon en worden niet in detecteerbare hoeveelheden geabsorbeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Prenatale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen gaven geen teratogene potentie te zien na orale toediening van natriumpicosulfaat, maar embryotoxiciteit is waargenomen bij ratten in doseringen van 1000 en 10.000 mg/kg/dag en bij konijnen bij 1000 mg/kg/dag. De corresponderende veiligheidsmarges waren 3000 tot 30.000 keer de verwachte humane dosis. Bij ratten werd een verminderd lichaamsgewicht en verminderde overleving van de zuigeling gezien bij dagelijkse doses van 10 mg/kg tijdens de laatste fase van de zwangerschap (foetale ontwikkeling) en borstvoeding. De vruchtbaarheid van zowel mannetjes als vrouwtjes ratten werd niet beïnvloed door natriumpicosulfaat in orale doses tot 100 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumwaterstofcarbonaat

Natriumsaccharine

Natuurlijke, gesproeidroogde sinaasappelsmaakstof die acaciagum, lactose, ascorbinezuur en gebutyleerd hydroxyanisol bevat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na openen van het sachet de inhoud onmiddellijk gebruiken en ongebruikt poeder voor drank weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet:

4-laags: papier-polyethyleen (LD)-aluminium-thermoplastische was.

De paren van sachets zijn van elkaar te scheiden door de geperforeerde strip door te scheuren.

Voor de kinderdosering is een maatlepel in de verpakking aanwezig.

Picoprep wordt geleverd in verpakkingen van 2 sachets, 100 sachets (50 verpakkingen à 2 sachets) of 300 sachets (150 verpakkingen à 2 sachets).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106616

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 5.1, 6.6: 17 juni 2016