

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eziclen, concentraat voor drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit geneesmiddel is een geconcentreerde zoutoplossing op sulfaatbasis die voor toediening verder verdund dient te worden met water [zie rubriek 4.2]. Een behandeling bestaat uit de inname van de inhoud van twee flacons. De inhoud van beide flacons is identiek. De hoeveelheden van de werkzame bestanddelen zijn hieronder weergegeven voor een flacon en voor twee flacons:

	1 flacon met een inhoud van ongeveer 176 ml concentraat (195,375 g)	2 flacons, overeenkomend met 2 x ongeveer 176 ml concentraat (390,750 g)
Watervrij natriumsulfaat	17,510 g	35,020 g
Magnesiumsulfaat-heptahydraat	3,276 g	6,552 g
Kaliumsulfaat	3,130 g	6,260 g

De totale inhoud aan elektrolyt ionen is als volgt:

	Inhoud in g		Inhoud in mmol	
	1 flacon	2 flacons	1 flacon	2 flacons
Natrium*	5,684	11,367	247,1	494,2
Kalium	1,405	2,81	35,9	71,8
Magnesium	0,323	0,646	13,3	26,6
Sulfaat	14,845	29,69	154,5	309,0

*afgeleid uit natriumsulfaat (werkzaam bestanddeel) en natriumbenzoaat (hulpstof).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor drank.

Heldere tot enigszins bijna doorschijnende drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eziclen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor het reinigen van de darm voorafgaand aan procedures waarvoor een schone darm vereist is (bijv. visualisatie van de darm waaronder een endoscopie en radiologische of chirurgische procedures).

Eziclen is geen behandeling voor constipatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor een adequate reiniging van de darm zijn twee flacons Eziclen nodig. Voor toediening dient de inhoud van elke flacon in de bijgeleverde beker verdund te worden met water tot in totaal ongeveer 0,5 liter. Na elke inname dient binnen twee uur nog eens 1 liter water of heldere drank opgedronken te worden.

Toegestane heldere dranken zijn: water, thee of koffie (geen melk of koffiemoes), frisdranken met of zonder prik (koolzuur), gezeefde vruchtensappen zonder vruchtvlees (niet rood- of paarskleurig), heldere soep of soep die is gezeefd om vaste voedseldeeltjes te verwijderen.

De totale hoeveelheid vloeistof die voor de procedure oraal ingenomen moet worden om de darm te reinigen, bedraagt ongeveer 3 liter. Dit geneesmiddel kan verdeeld worden ingenomen (tweedaagse kuur waarbij de eerste flacon de avond voor de procedure wordt ingenomen en de tweede flacon de volgende ochtend) of als een eendaags oraal preparaat, zoals hieronder beschreven (zie *Wijze van toediening*). Het juiste toedieningsschema en de dosering van Eziclen kunnen worden bepaald door de arts.

Als het tijdschema van de procedure het toelaat, verdient het tweedaagse toedieningsschema de voorkeur boven de eendaagse toediening. De eendaagse toediening is een potentieel zinvol alternatief.

Wijze van toediening

TWEEDAAGS TOEDIENINGSSCHEMA

De dag voor de procedure:

Vroeg in de avond voorafgaand aan de procedure (bijv. om 18.00 uur) dienen de volgende instructies opgevolgd te worden:

- De inhoud van een flacon Eziclen dient in de bijgeleverde beker gegoten te worden en met water verdund te worden tot aan de vullijn (d.w.z. ongeveer 0,5 liter).
- De patient dient deze verdunde oplossing op te drinken, gevolgd door twee aanvullende tot aan de vullijn gevulde bekervol water of heldere drank (d.w.z. ongeveer 1 liter) in de twee volgende uren.

Op de dag van de procedure:

Op de ochtend van de procedure (10 tot 12 uur na de avonddosis) dienen de instructies van de vorige avond nogmaals opgevolgd te worden:

- De inhoud van de tweede flacon Eziclen dient in de bijgeleverde beker gegoten te worden en met water verdund te worden tot aan de vullijn (d.w.z. ongeveer 0,5 liter).
- De patient dient deze verdunde oplossing op te drinken, gevolgd door twee aanvullende tot aan de vullijn gevulde bekervol water of heldere drank (d.w.z. ongeveer 1 liter) in de twee volgende uren.

De patient dient de volledige, verdunde oplossing van Eziclen en de aanvullende hoeveelheid drank (water of heldere drank) te hebben opgedronken:

- Indien er geen anesthesie wordt toegediend, tenminste 1 uur voor start van de procedure.
- indien er anesthesie wordt toegediend, doorgaans tenminste 2 uur voor start van de procedure, overeenkomend met de instructies van de anesthesist.

EENDAAGS TOEDIENINGSSCHEMA (alternatieve kuur voor gebruik afhankelijk van de individuele klinische behoeften van de patient)

De avond voor de procedure:

Vroeg in de avond voorafgaand aan de procedure (bijv. om 18.00 uur):

- De inhoud van een flacon Eziclen dient in de bijgeleverde beker te worden gegoten en met water verdund te worden tot aan de vullijn (ongeveer 0,5 liter).
- De patient dient deze verdunde oplossing op te drinken, gevolgd door twee aanvullende tot aan de vullijn gevulde bekers water of heldere drank (d.w.z. ongeveer 1 liter) in de twee volgende uren.

Ongeveer 2 uur na het innemen van de eerste dosis (bijv. om 20.00 uur):

- De inhoud van de tweede flacon Eziclen dient in de bijgeleverde beker te worden gegoten en met water verdund te worden tot aan de vullijn (ongeveer 0,5 liter).
- De patient dient deze verdunde oplossing op te drinken, gevolgd door twee aanvullende tot aan de vullijn gevulde bekers water of heldere drank (d.w.z. ongeveer 1 liter) in de twee volgende uren.

De patient dient de volledige, verdunde oplossing van Eziclen en de aanvullende hoeveelheid drank (water of heldere drank) te hebben opgedronken:

- indien er geen anesthesie wordt toegediend, tenminste 1 uur voor start van de procedure.
- indien er anesthesie wordt toegediend, doorgaans tenminste 2 uur voor start van de procedure, overeenkomend met de instructies van de anesthesist.

Nadeprocedure

Om vocht dat tijdens de voorbereiding op de procedure verloren gaat aan te vullen, dienen patienten te worden gestimuleerd na afloop voldoende te drinken om hun vochtbalans op peil te houden.

Voedingsrestricties

De dag voor de procedure mag een licht ontbijt gegeten worden. Daarna mag de patient alleen nog heldere vloeistoffen drinken (de patient mag verder geen middag-, avond- of overige maaltijden nemen), totdat de procedure voorbij is. Rode en paarse vloeistoffen, melk en alcoholhoudende dranken moeten worden vermeden.

Specialepopulaties

Ouderen

Tijdens de klinische ontwikkeling van Eziclen werden er geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid gezien tussen oudere patienten en andere patienten [zie rubriek 5.1]. Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk bij oudere patienten, maar net als bij andere patientgroepen met een verhoogd risico dienen er echter wel bijzondere voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij gebruik in deze patientgroep [zie rubriek 4.4].

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patientgroep. Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk bij patienten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, maar net als bij andere patientgroepen met een verhoogd risico dienen er wel bijzondere voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij deze patientgroep. Eziclen mag niet worden gebruikt bij patienten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patientgroep. Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk bij patienten met leverinsufficiëntie, maar net als bij andere patientgroepen met een verhoogd risico dienen er wel bijzondere voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij deze patientgroep (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patienten

De veiligheid en werkzaamheid van Eziclen bij pediatrische patienten (d.w.z. patienten jonger dan 18 jaar) is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Eziclen is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patienten met de volgende aandoeningen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Congestieve hartinsufficiëntie
- Ernstigere verslechtering van de algemene gezondheidstoestand zoals ernstige dehydratie
- Acute fasen van inflammatoire darmontsteking waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
- Acute abdominale aandoeningen die een chirurgische interventie vereisen zoals acute appendicitis
- Patiënten bij wie een gastro-intestinale obstructie of stenose wordt vermoed of is bevestigd
- Bekende of vermoedelijke gastro-intestinale perforatie
- Problemen met de maaglediging (bijv. gastroparese, gastrische stase)
- Patiënten bij wie Ileus (Darmobstructie) wordt vermoed of is bevestigd
- Toxische colitis of toxisch megacolon
- Nausea enbraken
-
-
- Ascites (Waterbuik, vocht in de buik)
- Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m²)
-

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stoornissen van de elektrolytenhuishouding en uitdroging:

- Gezien het mogelijke risico op ernstige stoornissen van de elektrolytenhuishouding dient de baten/risico-verhouding van Eziclen zorgvuldig te worden bekeken voordat de behandeling wordt gestart bij patientgroepen met een verhoogd risico. Wanneer Eziclen aan een patient wordt voorschreven, dient altijd goed te worden gelet op bekende contra-indicaties, evenals speciale voorzorgen bij gebruik, met daarbij inbegrepen het belang van voldoende vochtinname.
- Alle patienten moeten worden geadviseerd voldoende vocht tot zich te nemen vóór, tijdens en na het gebruik van Eziclen. Als een patient last krijgt van ernstig braken, of tekenen van dehydratie vertoont na het innemen van het geneesmiddel, dienen er maatregelen voor rehydratie genomen te worden. Dit om de potentiële risico's op ernstige complicaties die geassocieerd zijn met vloeistof en elektrolyt verstoringen (zoals toevallen en hartritmestoornissen) te vermijden. Daarnaast moet overwogen worden om voorafgaand aan de procedure laboratoriumtests uit te voeren (elektrolyten, creatinine en bloed ureumstikstof). De patient moet worden geadviseerd om net zoveel extra water of heldere vloeistoffen te drinken als nodig is om voldoende gehydrateerd te blijven.

Patiënten met een verhoogd risico:

- Bij verzwakte en kwetsbare patienten, oudere patienten, patienten met klinisch significante nier-, lever- of hartinsufficiëntie en bij patienten met een risico op een verstoring van de elektrolytenbalans dient de arts te overwegen voor en na de behandeling een elektrolytenbepaling en een nierfunctietest uit te voeren.
- Bij patienten met uitdrogingsverschijnselen of patienten met een afwijkende elektrolytenwaarde dient deze afwijking eerst gecorrigeerd te worden voordat het preparaat voor darmreiniging wordt toegediend. Daarnaast dient voorzichtigheid te worden betracht bij patienten die aandoeningen hebben of geneesmiddelen gebruiken die het risico op verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans verhogen (waaronder hyponatriemie en hypokaliemie) of het risico op mogelijke complicaties kunnen verhogen. In deze gevallen dient de patient adequaat gecontroleerd te worden.
- Er bestaat een theoretisch risico op een verlenging van het QT-interval als gevolg van een verstoring van de elektrolytenbalans.

Voorzichtigheid is geboden bij patienten met:

- een verstoorde braakreflex en patienten met een verhoogd risico op regurgitatie of aspiratie. Deze patienten dienen geobserveerd te worden tijdens de toediening van het preparaat voor darmreiniging.

- gastro-intestinale hypomotiliteit, of medische aandoeningen of gastro-intestinale chirurgische ingrepen in de voorgeschiedenis die kunnen leiden tot een hypomotiliteit.

Hyperurikemie:

- Eziclen kan een tijdelijke lichte tot matige verhoging van het urinezuurgehalte veroorzaken [zie rubriek 4.8]. Voordat Eziclen toegediend wordt aan patienten met een voorgeschiedenis van jichtverschijnselen of hyperurikemie moet de mogelijkheid van verhoging van het urinezuurgehalte overwogen worden (zie rubriek 4.8).

Aanvullende informatie:

- Eziclen kan niet rechtstreeks ingenomen worden. Directe inname van de onverdunde oplossing kan het risico op misselijkheid, braken, dehydratie en verstoringen van de elektrolytenbalans verhogen. De inhoud van elke flacon moet met water verdund worden en ingenomen worden met de aanbevolen extra hoeveelheid water, om verzekerd te zijn van verdraagbaarheid door de patient.
- Dit geneesmiddel bevat 247,1 mmol (of 5,684 g) natrium per flacon. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patienten met een natriumbepert dieet.
- Dit geneesmiddel bevat 35,9 mmol (of 1,405 g) kalium per flacon. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patienten met een verminderde nierfunctie of patienten met een kaliumbepert dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Net als voor andere preparaten voor darmreiniging geldt het volgende:

- Voorzichtigheid is geboden bij patienten die calciumkanaalblokkers, diuretica, lithiumbehandeling of andere geneesmiddelen krijgen die van invloed kunnen zijn op de elektrolytenconcentratie.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij patienten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.
- Diarree is het verwachte resultaat. Gelijktijdig gebruikte orale medicatie die binnen 1 tot 3 uur voor aanvang van de behandeling en tot het einde van het reinigingsproces wordt ingenomen, kan uit het maagdkanaal gespoeld worden. De absorptie van die medicatie kan daarom onvolledig zijn. Met name kan het therapeutische effect van orale geneesmiddelen die met regelmaat worden ingenomen en een kleine therapeutische breedte of een korte halfwaardetijd hebben (zoals orale anticonceptiva, anti-epileptica, antidiabetica, antibiotica, levothyroxine en digoxine), worden beïnvloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met natrium-, magnesium- en kaliumsulfaat [zie rubriek 5.3].

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit product bij zwangere vrouwen.

Het gebruik van Eziclen tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden.

Borstvoeding

Het is onbekend of Eziclen bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Tijdens behandeling met Eziclen dient de borstvoeding tot 48 uur na inname van de tweede dosis Eziclen te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

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

Eziclen heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Diarree is het verwachte resultaat van het preparaat voor darmreiniging. Daarom treedt dit op na inname van Eziclen. Zoals bij alle interventies van deze aard treden er bijwerkingen op bij de meerderheid van de patienten. De meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken en tijdens de post marketingperiode zijn ongemak, abdominale distensie, buikpijn, misselijkheid en braken.

Tijdens klinische onderzoeken meldden meer patienten gevallen van braken wanneer Eziclen ingenomen werd als eendaagse kuur dan wanneer het tweedaagse toedieningsschema werd gevolgd.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen van Eziclen is als volgt ingedeeld:

Zeër vaak (2:1/10); vaak (2:1/100, <1/10); soms (2:1/1.000, <1/100), zelden (2:1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen die verzameld zijn uit gegevens van klinische onderzoeken en bevat ook voorvallen die ervaren zijn bij individuele patienten. Daarnaast zijn de bijwerkingen opgenomen die gemeld zijn tijdens de postmarketingperiode.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend (postmarketinggegevens)	Overgevoeligheid (waaronder urticaria, pruritus, uitslag, erytheem, dyspneu, gevoel van beklemming in de keel)
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn, duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeër vaak	Abdominale distensie, buikpijn, misselijkheid, braken
	Soms	Anorectaal ongemak, droge mond
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeër vaak	Ongemak
	Soms	Rillingen
Onderzoeken	Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd, bloedcreatinefosfokinase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, bloedfosfor verhoogd, hyperbilirubinemie, afwijkingen in de bloedchemie waaronder hyponatriemie, hypokaliemie, hypocalciemie en hyperurikemie

Aanvullende informatie over speciale populaties

In klinische onderzoeken zijn tijdelijke verhogingen van urinezuur waargenomen. Zie rubriek 4.4. voor informatie over patienten met een voorgeschiedenis van jichtverschijnselen of hyperurikemie.

Tijdens de klinische ontwikkeling van Eziclen werden er over het algemeen geen verschillen in veiligheid gezien tussen oudere patienten en andere patienten [zie rubriek 5.1]. Net als bij elke patientpopulatie met een verhoogd risico dienen bij oudere patienten echter wel speciale voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor patienten met nier- of leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

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

In geval van overdosering of verkeerd gebruik (bijv. het niet verdunnen van het preparaat en/of onvoldoende inname van water) kunnen misselijkheid, braken, diarree en verstoringen van elektrolytenbalans worden verwacht. Conservatieve maatregelen zijn over het algemeen voldoende; er dient een orale rehydratiebehandeling gegeven te worden. In het zeldzame geval dat een overdosering een ernstige metabole verstoring uitlokt, dient intraveneuze rehydratie toegepast te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: osmotisch werkend laxans.

ATC-code: A06AD10 (mineraalzouten in combinatie).

Werkingsmechanisme

Eziclen is een osmotisch laxeermiddel. Het werkingsmechanisme is primair gebaseerd op het beperkte en verzadigbare actieve transportmechanisme van sulfaat. Door het gastro-intestinale transportmechanisme te verzadigen, blijft er sulfaat achter in de darm. Het osmotische effect van niet-geabsorbeerd sulfaat zorgt ervoor dat vocht in de darm blijft, waardoor de darm gereinigd wordt.

Farmacodynamische effecten

Het osmotische effect van de niet geabsorbeerde ionen veroorzaakt, bij inname in combinatie met een grote hoeveelheid water, overvloedige waterige diarree. In klinische onderzoeken was de gemiddelde tijd tot heldere diarree ongeveer 6,3 uur wanneer er 12 uur tussen de doses zat, en ongeveer 2,8 uur wanneer ze 1 uur na elkaar werden ingenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van Eziclen is aangetoond in twee gerandomiseerde, actief gecontroleerde, multicenter, onderzoekergerblindeerde fase-III klinische hoofdonderzoeken.

De primaire werkzaamheidsanalyse was gebaseerd op de mate waarin de darm al dan niet succesvol werd gereinigd voor elke patient. Voor de statistische analyse werd reiniging van de darm die ofwel als 'goed' ofwel als 'uitstekend' werd beoordeeld, beschouwd als 'succesvol', terwijl een beoordeling van ofwel 'slecht' ofwel 'redelijk' als 'falende' behandeling werd beschouwd. Wanneer er geen colonoscopie werd uitgevoerd, werd de behandeling als gefaald beschouwd.

Resultaten van de onderzoeken, waarin Eziclen werd vergeleken met een oplossing van 2 liter polyethyleenglycol (PEG) plus elektrolyten die werd toegediend volgens respectievelijk een tweedaags schema (379 patienten gerandomiseerd, 356 patienten in de per-protocol-populatie) en een eendaags schema (408 patienten gerandomiseerd, 364 patienten in de per-protocol-populatie), laten zien dat Eziclen niet inferieur is aan het product van 2 liter op basis van PEG in beide toedieningsschema's wat betreft het primaire eindpunt, d.w.z. dat reiniging van de darm met Eziclen vergelijkbaar vaak als ofwel uitstekend ofwel goed werd beoordeeld als reiniging door middel van het product van 2 liter op basis van PEG (resultaten van de per-protocol-populatie):

- tweedaags schema: respectievelijk 97,2% en 96,1% voor Eziclen en het product van 2 liter op basis van PEG [met een 95%-BI: -2,7 tot 4,8 binnen de vooraf bepaalde marge van 15%];
- eendaags schema: respectievelijk 84% en 82,9% voor Eziclen en het product van 2 liter op basis van PEG [met een 95%-BI: -6,5 tot 8,8 binnen de vooraf bepaalde marge van 15%].

Bijwerkingen hadden voornamelijk betrekking op het maag-darmstelsel, zoals te verwachten is bij middelen voor het reinigen van de darm: abdominale distensie, buikpijn, misselijkheid en braken waren de meest gemelde symptomen.

Pediatriesche patienten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eziclen bij zuigelingen vanaf de geboorte tot 6 maanden oud en heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het geneesmiddel bij de rest van de pediatriesche patienten, d.w.z. in de subgroepen van 6 maanden tot en met 17 jaar oud [zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatriesche patienten].

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sulfaat wordt geabsorbeerd via een beperkt en verzadigbaar actief transportmechanisme. Geabsorbeerd sulfaat wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Na toediening van een klinische formulering met dezelfde sulfaatinhoud als Eziclen aan zes gezonde vrijwilligers, waarbij het tweedaags toedieningsschema werd gevolgd (d.w.z. met een interval van 12 uur tussen de doses), werd de maximale serumconcentratie sulfaat waargenomen op ongeveer 16 uur na toediening van de eerste dosis en op 5 uur na toediening van de tweede dosis [C_{max} : 499,50 μ mol/l (CV: 33,03%) ten opzichte van baselinewaarden van 141 - 467 μ mol/l, gemiddelde 335 μ mol/l (CV: 34,40%)]. De serumconcentratie nam vervolgens af, met een halfwaardetijd van 8,5 uur (CV: 53,76%). Fecale excretie was de primaire eliminatieroute voor sulfaat (ongeveer 70% van de toegediende hoeveelheid).

De systemische blootstelling (AUC en C_{max}) aan sulfaat na toediening van Eziclen werd ook vergeleken tussen respectievelijk gezonde vrijwilligers, zes patienten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-49 ml/min) en zes patienten met milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score A (n=5) en B (n=1)). Nierinsufficiëntie had een afname van de hoeveelheid in urine uitgescheiden sulfaat tot gevolg. De gemiddelde AUC- en C_{max} -waarden lagen daardoor ongeveer 50% hoger dan bij gezonde proefpersonen. Leverinsufficiëntie had geen invloed op de systemische blootstelling aan sulfaat. In alle drie de onderzochte groepen waren de sulfaatconcentraties in serum weer op de baselinewaarden op dag 6 na toediening van Eziclen. In dit onderzoek had het gebruik van Eziclen geen klinisch significante hypersulfatemie tot gevolg bij patienten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar reproductieve toxiciteit of onderzoeken ter beoordeling van mogelijke mutagene of carcinogene effecten uitgevoerd met de combinatie van natrium-, magnesium- en kaliumsulfaat-zouten.

Niet-klinische gegevens zijn beperkt, maar duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Het is onwaarschijnlijk dat de natrium-, magnesium- en kaliumsulfaat-zouten een risico vormen voor het milieu. Er hoeven geen specifieke voorzorgsmaatregelen of veiligheidsmaatregelen te worden genomen voor de opslag en toediening van het geneesmiddel dat deze bestanddelen bevat. Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen, zie rubriek 6.6.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)

Watervrij citroenzuur

Appelzuur

Sucralose

Gezuiverd water

Vruchtencocktailaroma

Samenstelling van het vruchtencocktailaroma:

Natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen, propyleenglycol E1520, ethanol, azijnzuur en benzoëzuur E210.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening van de flacon en/of verdunning in water moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ongeveer 176 ml concentraat in een licht amberkleurige flacon (polyethyleen tereftalaat) met een sluiting (hoge dichtheid polyethyleen).

Bij de flacons wordt een beker geleverd (polypropyleen) met een vullijn die een volume van ongeveer een halve liter aangeeft. Deze beker dient gebruikt te worden voor het verdunnen en het toedienen van dit middel.

Verpakkingsgrootte van twee flacons en een beker zijn beschikbaar als:

1 verpakking van twee flacons en een beker

24 x 1 verpakking van twee flacons en een beker

6 x 24 (=144) x 1 verpakking van twee flacons en een beker

14 x 24 (=336) x 1 verpakking van twee flacons en een beker

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit product moet vóór gebruik worden verdund met de hoeveelheid water die bij de wijze van toediening is aangegeven [zie rubriek 4.2].

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

Ipsen Farmaceutica B.V

Taurusavenue 33b

2132 LS Hoofddorp

Nederland

tel.: 023 554 1600

fax: 023 554 1609

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2013

Datum van laatste verlenging: 3 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging vervallen aanvullende monitoring 18 maart 2019.