

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clensia, poeder voor drank.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clensia, poeder voor drank is beschikbaar als poeder in 2 separate sachets (A groot en B klein), die samen in water moeten worden opgelost en als drank moet worden toegediend.

Sachet A (groot) bevat de volgende werkzame stoffen:

Macrogol 4000	52,500 g
Natriumsulfaat, watervrij	3,750 g
Simeticon	0,080 g

Sachet B (klein) bevat de volgende werkzame stoffen:

Natriumcitraat	1,863 g
Citroenzuur, watervrij	0,813 g
Natriumchloride	0,730 g
Kaliumchloride	0,370 g

De concentratie elektrolyten (ionen) wanneer 2 sachets A en 2 sachets B worden opgelost in één liter water is als volgt:

Natrium	168,6 mmol/l
Sulfaat	52,8 mmol/l
Chloride	34,9 mmol/l
Kalium	11,2 mmol/l
Citraat	21,1 mmol/l

Hulpstof met bekend effect: sachet B bevat 0,130 g acesulfaam-kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit tot bijna wit poeder in Sachet A. De afmetingen van Sachet A zijn: 130 x 165 mm.

Wit tot bijna wit poeder met limoengeur in Sachet B. De afmetingen van Sachet B zijn: 60 x 80 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Darmreiniging voorafgaand aan klinische procedures waarvoor een schone darm noodzakelijk is, bijv. endoscopie of röntgenologisch onderzoek van de darm.

Clensia is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Volwassenen*

Een enkele behandeling voor darmreiniging bij volwassenen bestaat uit 4 Sachets A en 4 sachets B opgelost in 2 liter water, dat oraal wordt ingenomen.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Dit middel moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

### Doseringsschema

#### *Volwassenen*

Voor een goede darmreiniging is het nodig om de drank helemaal op te drinken. Voor een enkele behandelingskuur is het nodig om de 4 sachets A en de 4 sachets B op te lossen in 2 liter water.

De drank moet voorafgaand aan de procedure worden bereid en opgedronken op een van de twee volgende manieren:

#### 1. Volledige dosis de dag vóór het onderzoek:

Op de avond van de dag vóór de klinische procedure moeten 2 sachets A en 2 sachets B in 1 liter water worden opgelost en moet de Clensia-drink in ongeveer 1,5 uur (1-2 uur) worden opgedronken, in een tempo van elke 15-20 minuten 2 glazen (ongeveer 250 ml).

Na één uur wachten moeten de resterende 2 sachets A en 2 sachets B worden opgelost in 1 liter water en op dezelfde manier worden opgedronken. In aanvulling daarop moet 's avonds ook nog een liter heldere vloeistof (water, vruchtensap, frisdrank, thee/koffie zonder melk) worden gedronken.

#### 2. Verdeelde dosis:

Op de avond van de dag vóór de diagnostische procedure moeten 2 sachets A en 2 sachets B in 1 liter water worden opgelost en moet de Clensia-drink in ongeveer 1,5 uur (1-2 uur) worden opgedronken, in een tempo van elke 15-20 minuten 2 glazen (ongeveer 250 ml). In aanvulling daarop moet 's avonds ook nog minstens 0,5 liter heldere vloeistof (water, vruchtensap, frisdrank, thee/koffie zonder melk) worden gedronken.

Op de ochtend van de dag van de diagnostische procedure moeten de resterende 2 sachets A en 2 sachets B worden opgelost in 1 liter water en op dezelfde manier worden opgedronken, met in aanvulling daarop 0,5 liter heldere vloeistof (water, vruchtensap, frisdrank, thee/koffie zonder melk).

Er mag geen vast voedsel worden gegeten vanaf de start van de behandelingskuur tot na de klinische procedure.

Er moet een tussenpoos van ten minste twee uur zijn tussen de laatste inname van vloeistof (Clensia of heldere vloeistof) en de start van de klinische procedure.

Voor verdere instructies met betrekking tot de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

#### Na de procedure:

Om vochtverlies tijdens de voorbereiding van de procedure te compenseren, moeten patiënten worden aangemoedigd om daarna veel vloeistof te drinken.

## Pediatrische patiënten

### Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Clensia bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Kinderen van 2 tot 6 jaar

De werkzaamheid van Clensia bij kinderen van 2 tot 6 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder

Clensia moet worden toegediend als een volledige dosis op de dag vóór het onderzoek in de tweede helft van de middag (tussen 16.00 en 18.00 uur).

De patiënt dient als volgt de aanbevolen hoeveelheid Clensia drank te drinken:

Leeftijd	Gewicht	Toe te dienen hoeveelheid Clensia drank	Toe te dienen in	Heldere vloeistof*	Nooddosis**
6-<12 jaar	≤ 25 kg	750 ml	1-2 uur	50% van de toe te dienen hoeveelheid Clensia drank	≤ 500 ml
	25-35 kg	1000 ml	1-2 uur		
	> 35 kg	1250 ml	1-2 uur		
12-<18 jaar	≤ 45 kg	1500 ml	2-3 uur	50% van de toe te dienen hoeveelheid Clensia drank	tot een cumulatief maximum van 2000ml
	> 45 kg	1750 ml	2-3 uur		

\* water, vruchtensap, frisdrank, thee/koffie zonder melk, toe te dienen voor rehydratatie doeleinden.

\*\* Nooddosis: hoeveelheid Clensia drank die moet worden toegediend als de adolescent of het kind 3 uur na inname van de Clensia drank nog geen waterige, heldere ontlasting heeft.

Als de nooddosis niet slaagt, moet de patiënt een reinigend klysma krijgen volgens de plaatselijke procedures en een colonoscopie ondergaan met intensievere instrumentele lavage.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Bij kinderen die niet in staat zijn de vereiste hoeveelheid oplossing te drinken, kan een neussonde worden gebruikt met een toedieningssnelheid van 20-30 ml/minuut.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Dit middel mag niet worden gebruikt bij patiënten met bekende of vermoede:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gastro-intestinale obstructie
- Ernstige stoornissen van de maaglediging (bijv. gastroparese)
- Ileus
- Gastro-intestinale perforatie
- Toxische colitis of toxisch megacolon.

Niet gebruiken bij patiënten die bewusteloos zijn.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer dit middel volgens de instructies wordt ingenomen, induceert het gewoonlijk diarree. Een heldere rectale uitscheiding zonder resterende ontlasting duidt gewoonlijk op een goede darmreiniging.

Indien patiënten symptomen krijgen als een ernstig opgeblazen gevoel, abdominale distensie, buikpijn of een andere reactie, die het lastig maken om de voorbereiding te continueren, moet de inname van de drank worden vertraagd of tijdelijk worden gestopt.

Bij mensen met slikproblemen, voor wie het nodig is een verdikkingsmiddel toe te voegen aan oplossingen om een correcte inname te bevorderen, moet rekening gehouden worden met mogelijke interacties, zie rubriek 4.5.

Indien patiënten symptomen krijgen die duiden op aritmie of verschuivingen van vloeistof/elektrolyten (bijv. oedeem, kortademigheid, toenemende vermoeidheid, hartfalen) moeten plasma-elektrolyten worden gemeten, het ECG worden gemonitord en elke afwijking op de juiste manier worden behandeld.

#### *Significante gastro-intestinale ziekte*

Indien er gastro-intestinale obstructie of perforatie wordt vermoed, dienen geschikte diagnostische procedures te worden uitgevoerd om dergelijke aandoeningen uit te sluiten vóór de toediening van Clensia. Clensia moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

#### *Risico van aspiratie*

Halfbewuste patiënten met verstoorde braakreflex, of met neiging tot regurgitatie of aspiratie dienen te worden gemonitord tijdens toediening van Clensia, met name als er een neussonde is geplaatst. Het product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

#### Oudere/verzwakte patiënten

Clensia moet met voorzichtigheid worden toegediend bij zwakke patiënten met een slechte algemene gezondheid of ernstige dehydratie.

#### Dehydratie

uitdroging moet worden verholpen voordat Clensia wordt gebruikt.

Tekenen van milde tot matige dehydratie zijn 1-5% gewichtsverlies, dorst, duizeligheid, droge mond, hoofdpijn, donkere en geconcentreerde urine. Tekenen van ernstige dehydratie zijn o.a. meer dan 5% gewichtsverlies, dorst, verzonken ogen, zeer droge mond, huid en slijmvliezen, hypotensie, tachycardie, laag bewustzijnsniveau.

#### Elektrolytenverstoringen

In geval van dehydratie of wanneer er sprake is van symptomen of vermoede afwijkingen in vocht/elektrolyten, moet de arts overwegen om vóór en na de behandeling elektrolyten- en nierfunctietests uit te voeren vóór het gebruik van Clensia.

#### Nierinsufficiëntie

Clensia moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).

#### Hartziekte

Clensia moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hartfalen (NYHA-klasse III of IV), acuut myocardinfarct en onstabiele angina pectoris.

#### Ischemische colitis

Na het in de handel brengen zijn gevallen van ischemische colitis, waaronder ernstige, gemeld bij patiënten die met macrogol werden behandeld voor darmvoorbereiding. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van macrogol bij patiënten met bekende risicofactoren voor ischemische colitis of in het geval van gelijktijdig gebruik van stimulerende laxemiddelen (zoals bisacodyl of natriumpicosulfaat). Patiënten met plotselinge buikpijn, rectale bloeding of andere symptomen van ischemische colitis moeten onmiddellijk worden beoordeeld.

Dit geneesmiddel bevat 3877,8 mg natrium per liter. Dit komt overeen met 194% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 11,2 mmol kalium per liter. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten die een kaliumbeperkt dieet volgen.

#### Pediatrische populatie

De voor volwassenen gerapporteerde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen moeten zorgvuldig worden toegepast op de pediatriese populatie van 6 jaar en ouder.

In het bijzonder is voorzichtigheid geboden bij ernstige uitdroging en ernstige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de arts te overwegen om de elektrolyten en de daarmee samenhangende effecten op de nierfunctie te monitoren, en de klinische effectmarkers/bijwerkingen gerelateerd aan de elektrolytenverschuiving, zoals misselijkheid en braken, vermoeidheid en asthenie.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Orale medicatie mag niet ingenomen worden binnen 1 uur voor of na, en tijdens, toediening van Clensia, aangezien het kan worden weggespoeld uit het maag-darmkanaal. Dit kan klinisch significant zijn bij antihypertensiva, aangezien een tijdelijke verhoging van bloeddruk in verband met onvoldoende geneesmiddelabsorptie is waargenomen.

Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die van invloed zijn op de nierfunctie (zoals diuretica, ACE-remmers, ARB's of NSAID's) lopen een hoger risico op vocht- en elektrolytenafwijkingen bij gebruik van osmotische darmvoorbereidingen. Dergelijke patiënten moeten worden gemonitord op goede hydratatie en er moet overwogen worden om voorafgaand en na afloop van de behandeling laboratoriumtests (elektrolyten, creatinine en BUN) uit te voeren.

In het bijzonder kan het therapeutische effect van geneesmiddelen met een smalle therapeutische index, zoals antiepileptica, digoxine en immunosuppressiva, of een korte halfwaardetijd worden aangetast.

Clensia kan mogelijk een interactie veroorzaken bij gebruik van op zetmeel gebaseerde verdikkingsmiddelen. Het actieve bestanddeel macrogol gaat het verdikkende effect van zetmeel tegen en kan bereidingen, die dik moeten blijven voor mensen met slikproblemen, vloeibaar maken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van macrogol 4000 bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht aangezien de systemische blootstelling aan macrogol 4000 verwaarloosbaar is. Clensia kan indien nodig tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Er is geen gedocumenteerde ervaring met het gebruik van macrogol tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan macrogol 4000 verwaarloosbaar is. Daarom kan Clensia indien nodig tijdens borstvoeding worden gebruikt.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Clensia op de vruchtbaarheid. Omdat macrogol 4000 nauwelijks wordt geresorbeerd, wordt er geen effect op de vruchtbaarheid verwacht.

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

Clensia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Patiënten die darmreiniging ondergaan met mengsels van macrogols en elektrolyten, hebben vaak gastro-intestinaal ongemak, zoals buikkrampen, opgeblazen gevoel, misselijkheid en anale irritatie. Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild en verdwijnen meestal weer snel als de snelheid van de toediening wordt vertraagd of als de inname van het product tijdelijk wordt gestopt. Diarree is een te verwachten effect van darmvoorbereiding.

Overgevoeligheidsreacties (zoals pruritus, huiduitslag, angio-oedeem, urticaria, dyspneu, anafylactische shock) zijn zeer zelden gemeld.

In gecontroleerde klinische onderzoeken is een groep van 442 volwassen en 174 pediatrische proefpersonen, behandeld met Clensia, vergeleken met andere PEG 4000/3350-preparaten.

Alle bijwerkingen die optraden bij proefpersonen die behandeld werden met Clensia tijdens deze onderzoeken alsook bijwerkingen die in de postmarketingfase werden gemeld met het gebruik van andere PEG 4000/3350-preparaten worden samengevat in de volgende tabel, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					Anafylactische shock, Overgevoeligheid Dehydratie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			Hoofdpijn		Presyncope, Duizeligheid Vertigo
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>					
<b>Hartaandoeningen</b>					Aritmie Dyspneu
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea, Abdominale pijn, Abdominale distensie		Braken, Anale irritatie	Bovenbuikpijn, Dysgeusie, Droge mond	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					Huiduitslag, Erytheem, Urticaria, Pruritus, Angio-oedeem
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				Koude rillingen	Asthenie, Malaise
<b>Onderzoeken</b>				Bloed kalium verlaagd, Voorbijgaande verhoging van de bloeddruk	Elektrolytstoornissen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Abdominale pijn Abdominale distensie Braken	Anale irritatie	Diarree Abnormale feces Oprisping	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Asthenie	Koude rillingen	

#### 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](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Clensia gemeld.

Opzettelijke of onopzettelijke ingestie van meer dan de aanbevolen dosis Clensia kan leiden tot ernstige diarree en een disbalans van elektrolyten, zoals hyponatriëmie en hypokaliëmie, evenals dehydratie en hypovolemie met bijbehorende tekenen en symptomen. In een dergelijk geval moet de patiënt worden gemonitord en van overvloedige hoeveelheden vloeistof, vooral vruchtensappen, worden voorzien. In het zeldzame geval van overdosering gepaard gaande met een ernstige metabolische ontregeling, kan intraveneuze rehydratie worden toegepast.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Osmotisch werkende laxantia, ATC-code: A06AD65.

#### Werkingsmechanisme

Het primaire werkingsmechanisme van Clensia is de osmotische werking van macrogol 4000 (polyethyleenglycol), natriumsulfaat en de citraten, waardoor water wordt vastgehouden in het colon. Dit versterkt het transport van het vaste fecale materiaal en heeft een laxerende werking die leidt tot darmreiniging. Simeticon heeft een anti-gas- en antischuimwerking, waarvan wordt aangenomen dat deze de zichtbaarheid van de mucosa tijdens onderzoek van het colon verbetert. Verbeterde zichtbaarheid kon echter niet worden aangetoond in de klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met Clensia in vergelijking met andere darmreinigingsdranken zonder simeticon (zie onder).

Clensia is een laag-volume darmvoorbereiding. Omdat het licht hyperosmotisch is, kan het meer verschuiving van vocht en elektrolyten van het plasma naar het maag-darmkanaal veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen om na de darmvoorbereiding aanvullend een heldere vloeistof (bijv. water, vruchtensap, frisdrank, thee, etc. maar geen melk) te drinken om te voorkomen dat het lichaam vocht en elektrolyten verliest.

De elektrolyten die aanwezig zijn in de formulering om de osmolariteit aan te passen (natriumchloride, kaliumchloride) en de supplementaire inname van heldere vloeistof leiden gewoonlijk niet tot klinisch significante variaties in natrium, kalium of water en minimaliseren de kans op dehydratie.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Volwassen populatie*

De werkzaamheid en veiligheid van Clensia zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, actief gecontroleerde, voor de onderzoeker geblindeerde fase 3-onderzoeken bij patiënten die electieve coloscopie ondergaan.

In het eerste onderzoek kregen 422 patiënten willekeurig Clensia of PEG-ES (macrogol plus elektrolyten), 4 liter gouden standaard preparaat. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten met uitstekende of goede darmreiniging, volgens de beoordeling van de arts die de procedure uitvoerde, en die niet wist welke voorbereiding werd gebruikt. De beoordeling werd uitgevoerd op basis van de gevalideerde Ottawa-schaal voor darmvoorbereiding.

Er werden gegevens van 421 patiënten in de intention-to-treat-analyse opgenomen. Bij 68,1% en 69,2% van deze patiënten, die respectievelijk met Clensia en PEG-ES werden behandeld, had de darmreiniging een geslaagd resultaat (Tabel 1). Gemiddeld verschil in succespercentage was 1,2% (95% BI -10,0 tot 7,7%).

Vergelijkbare resultaten zijn verkregen met betrekking tot de per-protocol populatie (n=392) (geslaagde darmreiniging: 73,6% en 72,3% voor respectievelijk Clensia- en PEG-ES-patiënten; gemiddeld verschil 1,3% [95% BI -7,5 tot 10,1%]). Tijdens het onderzoek deden zich geen ernstige bijwerkingen voor.

In het tweede onderzoek kregen 389 patiënten willekeurig 2 liter Clensia of PEG-ASC (macrogol-ascorbaat) plus 1 liter extra vloeistof.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten met uitstekende of goede darmreiniging, volgens de beoordeling van een arts. Er werden gegevens van 385 patiënten in de intention-to-treat-analyse opgenomen. Bij 78,8% en 74,5% van deze patiënten, die respectievelijk met Clensia en PEG-ASC werden behandeld, had de darmreiniging een geslaagd resultaat (Tabel 1). Gemiddeld verschil in succespercentage was 4,3% (95% BI -13 tot 4%). Vergelijkbare resultaten zijn verkregen in de per-protocol populatie (n=367) (geslaagde darmreiniging: 78,3% en 74,3% voor respectievelijk Clensia- en PEG-ASC-patiënten; gemiddeld verschil 4% [95% BI -13 tot 5%]). Tijdens het onderzoek deden zich geen ernstige bijwerkingen voor.

**Tabel 1. Aantal patiënten met goede tot uitstekende darmreiniging in klinische onderzoeken (intention-to-treat-analyse)**

	Onderzoek 1			Onderzoek 2		
	Clensia	PEG-ES	Totaal	Clensia	PEG-ASC	Totaal
N <sub>intention-to-treat</sub>	213	208	421	193	192	385
Goede-uitstekende darmreiniging	68,1%	69,2%	68,6%	78,8%	74,5%	76,6%
Gemiddeld verschil	-1,2% (95% BI -10,0 tot 7,7%)			4,3% (95% BI -4,2 tot 12,7%)		

### *Pediatrische populatie*

De werkzaamheid en veiligheid van Clensia werden geëvalueerd in één gerandomiseerde, actief gecontroleerde, endoscopistenblinde, fase 3-studie met parallele groepen bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2-<18 jaar die een electieve colonoscopie nodig hadden, gestratificeerd in drie leeftijdssubgroepen, d.w.z. van 2-<6 jaar, 6-<12 jaar en van 12-<18 jaar. Het primaire doel was om de non-inferioriteit van Clensia versus PEG-ES (een preparaat van 4 liter macrogol 3350 plus elektrolyten) te evalueren.

In totaal kregen 351 pediatrie patiënten willekeurig Clensia of PEG-ES: 48 kinderen van 2-<6 jaar (22 op Clensia, 26 op PEG-ES), 151 kinderen van 6-<12 jaar oud (77 op Clensia en 74 op PEG-ES) en 152 adolescenten van 12-<18 jaar (75 op Clensia en 77 op PEG-ES). Clensia werd toegediend zoals gemeld in rubriek 4.2 voor kinderen van 6-<12 jaar en 12-<18 jaar. Bij kinderen van 2-<6 jaar, werd Clensia toegediend zoals hieronder beschreven.



Leeftijd	Gewicht	Toe te dienen hoeveelheid Clensia drank	Toe te dienen in	Heldere vloeistof	Nooddosis
2-<6 jaar	≤ 18 kg	500 ml	1-1,5 uur	50% van de toe te dienen hoeveelheid Clensia drank	≤ 250 ml
	> 18 kg	650 ml	1-1,5 uur		

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de Boston Bowel Preparation Scale (BBPS)-score op de dag van de diagnostische procedure, blind bepaald door de endoscopist die niet op de hoogte was van het toegediende darmreinigingspreparaat.

In de primaire analyse (per-protocol groep) werden 258 pediatrische patiënten geïncludeerd: 122 behandeld met Clensia en 136 behandeld met PEG-ES.

Non-inferioriteit van Clensia ten opzichte van PEG-ES werd aangetoond in de leeftijdsgroepen 6-<12 en 12-<18 jaar (Tabel 2), waarbij de ondergrens van de 97,5% eenzijdige betrouwbaarheidsintervallen van het verschil tussen de BBPS-score van de twee behandelingen lag boven de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge ( $\delta = -1,5$ ). Voor de leeftijdsgroep 2-<6 jaar lag de ondergrens van het 90% eenzijdige betrouwbaarheidsinterval iets onder de vooraf vastgestelde marge en non-inferioriteit kon niet worden aangetoond.

**Tabel 2. Variantieanalyse (ANOVA) op BBPS-score voor de drie leeftijdsgroepen – per-protocol groep**

Leeftijd subgroep	BBPS score – Gemiddelde±SD				Statistische analyseresultaten		
	Clensia		PEG-ES		Aangepast gemiddeld verschil	Betrouwbaarheidsniveau	Eenzijdige BI ondergrens
2 - <6 jaar	N=16	5,9±2.2	N=16	6,6±2.3	-0,7357	90%	-1,6962
6-< 12 jaar	N=50	6,6±1.9	N=59	6,5±1.8	0,1309	97,5%	-0,5097
12-<18 jaar	N=56	6,1±2.1	N=61	6,0±2.0	0,1781	97,5%	-0,5035

De resultaten van de ondersteunende analyse (volledige-analyse groep) toonden non-inferioriteit aan van Clensia vs. PEG-ES in alle drie de leeftijdsgroepen. De BBPS-score (gemiddelde ±SD) waargenomen bij Clensia vs. PEG-ES was respectievelijk 6,3±2,1 vs. 6,5±2,2 in de leeftijdsgroep 2-<6 jaar, 6,4±2,1 vs. 6,6±1,8 in de leeftijdsgroep 6-<12 jaar, en 6,0±2,1 vs. 6,0±1,9 in de leeftijdsgroep 12-<18 jaar. De ondergrens van het eenzijdige betrouwbaarheidsinterval van 97,5% (90% voor leeftijdsgroep 2-<6 jaar) lag boven de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge in alle drie de leeftijdsgroepen (-1,1546 bij kinderen van 2-<6 jaar), jaar, -0,6637 bij kinderen van 6-<12 jaar en -0,6420 bij adolescenten van 12-<18 jaar). Bovendien werden, rekening houdend met het kleine aantal patiënten in de leeftijdsgroep 2-<6 jaar, extrapolatieanalyses uitgevoerd: slechts enkele daarvan ondersteunen de non-inferioriteit van Clensia vs. PEG-ES in deze leeftijdsgroep. Rekening houdend met de resultaten van alle analyses, kon in de leeftijdsgroep 2-<6 jaar non-inferioriteit van Clensia vs. PEG-ES niet volledig worden aangetoond.

De ernstige bijwerkingen die in elke leeftijdsgroep werden gemeld, waren niet gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling.

Tijdens het onderzoek werden in geen enkele leeftijdsgroep klinisch significante veranderingen waargenomen in parameters voor laboratoriumanalyse of andere veiligheidsparameters die aanleiding zouden kunnen geven tot bezorgdheid over de veiligheid.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Macrogol 4000 passeert de darmen zonder verandering. Het wordt vrijwel niet geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en heeft geen bekende farmacologische activiteit.

Citroenzuur wordt voornamelijk geabsorbeerd in de dunne darm via een verzadigbaar transportmechanisme. Na orale ingestie van Clensia is de absorptie verwaarloosbaar omdat de urinaire excretie van citroenzuur niet verschilt van die van controles.

Simeticon wordt niet geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal.

### Eliminatie

In geval van absorptie worden macrogol 4000 en citroenzuur uitgescheiden via de urine.

### Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van de werkzame bestanddelen van Clensia is niet beoordeeld bij pediatrische patiënten, maar er worden geen verschillen verwacht vergeleken met volwassenen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen speciaal gevaar voor de mens. Deze informatie is gebaseerd op conventionele onderzoeken naar acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Vanwege het kortdurende gebruik zijn er geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Acesulfaam-kalium (E950)

Limoensmaakstof (bevat smaakpreparaten, natuurlijke smaakstof, poedersuiker met maïszetmeel, Arabische gom (E414), maltodextrine).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Sachets:

3 jaar.

#### Gereconstitueerde oplossing:

Bewaren beneden 25°C.

De oplossing mag maximaal 24 uur worden bewaard en mag worden gekoeld (2°C-8°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Sachets:

Bewaren beneden 30°C.

Gereconstitueerde oplossing:

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een papieren/polyethyleen/aluminium sachet met het poeder.

Enkelvoudige verpakking voor een enkele behandeling van 8 sachets [4 sachets A (groot) + 4 sachets B (klein)].

Meervoudige verpakkingen met 24, 48, 96 of 192 verpakkingen voor een enkele behandeling.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Clensia-drank wordt bereid door de inhoud van twee sachets A en twee sachets B in water op te lossen in een 1-literfles en deze goed te schudden zodat de ingrediënten goed oplossen. De oplossing is smakelijker wanneer deze vóór toediening wordt gekoeld.

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

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

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna (BO)  
Italië

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

Clensia, poeder voor drank      RVG: 117485

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2016

Datum van laatste verlenging: 22 juni 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2: 11 april 2024