ALFASIGMA

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clensia Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clensia ist als Pulver in zwei verschiedenen Beuteln (einem großen [A] und einem kleinen [B]) erhältlich, deren Inhalt zusammen in Wasser aufgelöst und dann als Lösung zum Einnehmen verabreicht wird.

Beutel A (großer Beutel) enthält die folgenden Wirkstoffe:

Macrogol 4000	52,500 g
Natriumsulfat	3,750 g
Simeticon	0,080 g

Beutel B (kleiner Beutel) enthält die folgenden Wirkstoffe:

Natriumcitrat	1,863 g
Citronensäure	0,813 g
Natriumchlorid	0,730 g
Kaliumchlorid	0,370 g

Nach dem Auflösen des Inhalts von zwei Beuteln A und zwei Beuteln B in 1 Liter Wasser weist die Lösung die folgenden Elektrolytkonzentrationen auf:

Natrium	168,6 mmol/l
Sulfat	52,8 mmol/l
Chlorid	34,9 mmol/l
Kalium	11,2 mmol/l
Citrat	21,1 mmol/l

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Beutel B enthält 0,130 g Acesulfam-Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis fast weißes Pulver in Beutel A. Die Abmessungen von Beutel A sind: 130 x 165 mm.
Weißes bis fast weißes Pulver mit Limettengeruch in Beutel B. Die Abmessungen von Beutel B sind: 60 x 80 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Darmreinigung vor klinischen Maßnahmen, bei denen ein sauberer Darm erforderlich ist, beispielsweise endoskopische oder radiologische Untersuchungen des Darms.

Clensia wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Clensia ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierungsschema

Erwachsene
Eine Behandlung besteht aus 4 Beuteln A und 4 Beuteln B, aufgelöst in 2 Litern Wasser. Zwei Beutel A und zwei Beutel B sollten in 1 Liter Wasser aufgelöst werden und die rekonstituierte Lösung über einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden getrunken werden. Dieser Vorgang sollte mit einer zweiten rekonstituierten Lösung (d. h. 2 Beutel A und 2 Beutel B in 1 Liter Wasser aufgelöst) wie-

derholt werden, um die Behandlung abzuschließen.
Für eine ausreichende Darmreinigung muss die Clensia-Lösung vollständig ausgetrunken werden.

Die Lösung sollte vor der Maßnahme auf eine der folgenden zwei Weisen zubereitet und getrunken werden:

1. Gesamte Dosis am vorherigen Tag:

Am Vorabend der klinischen Maßnahme wird eine Clensia-Lösung mit zwei Beuteln A und zwei Beuteln B hergestellt und der Inhalt der Beutel in 1 Liter Wasser gelöst. Die Lösung sollte über einen Zeitraum von ca. 1,5 Stunden (1-2 Stunden) in einer Geschwindigkeit von 2 Gläsern (ca. 250 ml) alle 15-20 Minuten getrunken werden.
Nach einer einstündigen Pause werden die restlichen zwei Beutel A und zwei Beutel B ebenfalls in 1 Liter Wasser gelöst und auf die gleiche Weise getrunken. Darüber hinaus sollte am Vorabend ein weiterer Liter einer klaren Flüssigkeit (Wasser, Fruchtsaft, Softdrink, Tee/Kaffee ohne Milch) eingenommen werden.

2. Aufteilung der Dosis:

Am Vorabend der diagnostischen Maßnahme wird eine Clensia-Lösung mit zwei Beuteln A und zwei Beuteln B hergestellt und der Inhalt der Beutel in 1 Liter Wasser gelöst. Die Lösung sollte über einen Zeitraum von ca. 1,5 Stunden (1-2 Stunden) in einer Geschwindigkeit von 2 Gläsern (ca. 250 ml) alle 15-20 Minuten getrunken werden. Darüber hinaus sollte am Vorabend mindestens ein halber Liter einer klaren Flüssigkeit (Wasser, Fruchtsaft, Softdrink, Tee/Kaffee ohne Milch) eingenommen werden.
Am Morgen des Tages, an dem die diagnostische Maßnahme durchgeführt werden soll, werden die restlichen zwei Beutel A und zwei Beutel B ebenfalls in 1 Liter Wasser gelöst und auf die gleiche Weise getrunken, zusätzlich zu einem halben Liter einer klaren Flüssigkeit (Wasser, Fruchtsaft, Softdrink, Tee/Kaffee ohne Milch).

Ab dem Beginn der Behandlung bis zum Ende der klinischen Maßnahme darf der Patient keine feste Nahrung zu sich nehmen. Zwischen der letzten Flüssigkeitseinnahme (Clensia oder klare Flüssigkeit) und dem Beginn der klinischen Maßnahme sollte ein Zeitraum von mindestens zwei Stunden liegen.

Weitere Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Maßnahme:
Die Patienten sollten aufgefordert werden, nach der Maßnahme reichlich Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um den Flüssigkeitsverlust im Rahmen der Vorbereitung auf die Maßnahme auszugleichen.

Kinder und Jugendliche

Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clensia bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Kinder im Alter von 2 bis unter 6 Jahren
Die Wirksamkeit von Clensia bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Jugendliche und Kinder im Alter von 6 bis unter 18 Jahren
Die gesamte Clensia Dosis wird am späteren Nachmittag (16 – 18 Uhr) am Tag vor der diagnostischen Maßnahme verabreicht.
Der Patient sollte die empfohlene Menge der Clensia-Lösung wie folgt zu sich nehmen:

Alter	Gewicht	Volumen der einzunehmenden Clensia-Lösung	Zeitlicher Rahmen	Klare Flüssigkeit*	Notfalldosis**
6 bis < 12 Jahre	≤ 25 kg	750 ml	1-2 Stunden	50 % des eingenommenen Clensia Volumens	≤ 500 ml
	> 25-35 kg	1 000 ml	1-2 Stunden		
	> 35 kg	1 250 ml	1-2 Stunden		
12 bis < 18 Jahre	≤ 45 kg	1 500 ml	2-3 Stunden		Bis zu einer kumulierten Maximaldosis von 2 000 ml
	> 45 kg	1 750 ml	2-3 Stunden		

* einzunehmendes Volumen an Wasser, Fruchtsaft, Softdrinks, Tee (ohne Milch), um eine Rehydratation zu erreichen.
** Notfalldosis: Einzunehmendes Volumen an Clensia Lösung, wenn der Jugendliche oder das Kind 3 Stunden nach Abschluss der Darmvorbereitung keinen wässrigen klaren Stuhlgang aufweist.
Für den Fall, dass die Notfalldosis nicht ausreicht, sollte der Patient einen Reinigungseinlauf entsprechend den Verfahren am Untersuchungsort erhalten und sich einer Koloskopie mit einer intensiveren Darmspülung unterziehen.

Zwei Beutel A und 2 Beutel B werden in 1 Liter Wasser gelöst, und, falls erforderlich, werden die verbleibenden 2 Beutel A und 2 Beutel B in einem weiteren Liter Wasser gelöst, um die notwendige Menge der Lösung für die Behandlung zu erhalten.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Bei Kindern, die nicht in der Lage sind, die erforderliche Menge an Lösung zu trinken, kann eine nasogastrale Sonde mit einer Zufuhrrate von 20-30 ml/Minute gelegt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.
Weitere Informationen zur Verabreichung über eine nasogastrale Sonde finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen Folgendes bekannt ist oder vermutet wird:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gastrointestinale Obstruktion
- Schwere Störungen der Magenentleerung (z. B. Gastroparese)
- Ileus
- Gastrointestinale Perforation
- Toxische Colitis oder toxisches Megakolon.

Nicht bei bewusstlosen Patienten anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei anleitungsgemäßer Anwendung von Clensia kommt es normalerweise zu Diarrhoe. Ein klarer rektaler Ausfluss ohne Stuhlreste weist normalerweise auf eine angemessene Darmreinigung hin.

Falls die Patienten Symptome wie starke Blähungen, einen aufgetriebenen Bauch, Abdominalschmerzen oder eine Reaktion entwickeln, die eine Fortsetzung der Vorbereitung erschweren, sollte die Einnahme der Lösung verlangsamt oder vorübergehend unterbrochen werden.

Bei Patienten mit Schluckproblemen, die für eine erleichterte Einnahme die Zugabe eines Verdickungsmittels zu Lösungen benötigen, sollten mögliche Wechselwirkungen beachtet werden, siehe Abschnitt 4.5.

Falls die Patienten Symptome entwickeln, die auf Arrhythmien oder Flüssigkeits-/Elektrolytverschiebungen (z. B. Ödem, Kurzatmigkeit, zunehmende Ermüdung, Herzinsuffizienz) hinweisen, sollten die Plasmaelektrolyte bestimmt, ein EKG durchgeführt und etwaige Abweichungen entsprechend behandelt werden.

Signifikante gastrointestinale Erkrankungen
Bei Verdacht auf gastrointestinale Obstruktion oder Perforation sind vor der Verabreichung von Clensia geeignete diagnostische Maßnahmen durchzuführen, um diese Erkrankungen auszuschließen.
Clensia ist bei Patienten mit schwerer ulzerativer Colitis oder schwerem Morbus Crohn mit Vorsicht anzuwenden.

Risiko für Aspiration
Halb bewusstlose Patienten mit eingeschränktem Würgereflex oder Neigung zu Regurgitation oder Aspiration sind während der Verabreichung von Clensia zu überwachen, insbesondere bei Anwendung einer nasogastralen Sonde. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Ältere/geschwächte Patienten
Bei gebrechlichen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder bei schwerer Dehydratation ist Clensia mit Vorsicht anzuwenden.

Dehydratation
Eine Dehydratation muss vor der Anwendung von Clensia behandelt werden.
Anzeichen einer leichten bis mittelschweren Dehydratation sind ein 1-5%iger Verlust des Körpergewichts, Durst, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und ein dunkler und konzentrierter Urin. Eine schwere Dehydratation liegt vor bei mehr als 5%igem Verlust des Körpergewichts, Durst, eingesunkenen Augen, starker Trockenheit von Mund, Haut und Schleimhäuten, Hypotonie, Tachykardie und eingeschränktem Bewusstsein.

Störungen des Elektrolythaushalts
Bei Dehydratation oder Symptomen einer vermuteten Störung des Flüssigkeits-/Elektrolythaushalts sollte der Arzt in Erwägung ziehen, vor und nach der Behandlung die Elektrolytwerte zu bestimmen sowie einen Nierenfunktionstest durchzuführen, bevor Clensia angewendet wird.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Clensia ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit Vorsicht anzuwenden.

Herzerkrankung
Clensia ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina mit Vorsicht anzuwenden.

Ischämische Kolitis
Bei Patienten, die zur Darmvorbereitung mit Macrogol behandelt wurden, wurden nach der Markteinführung Fälle von ischämischer Kolitis, einschließlich schwerwiegender Fälle, berichtet. Macrogol sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ischämische Kolitis oder bei gleichzeitiger Anwendung stimulierender Abführmittel (wie z. B. Bisacodyl oder Natriumpicosulfat) vorsichtig angewendet werden. Patienten, die mit plötzlichen Abdominalschmerzen, rektalen Blutungen oder anderen Symptomen einer ischämischen Kolitis vorstellig werden, sind unverzüglich zu untersuchen.

Dieses Arzneimittel enthält 3877,8 mg Natrium pro Liter, entsprechend 194 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Dieses Arzneimittel enthält 11,2 mmol Kalium pro Liter. Dies sollte bei einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer kontrollierten Kalium-Diät berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene sollten sorgfältig auch auf Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche angewendet werden.
Insbesondere in Fällen schwerer Dehydratation und schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten sollte der behandelnde Arzt die Überwachung der Elektrolyte und deren Auswirkungen auf die Nierenfunktion in Betracht ziehen, inklusive der klinischen Anzeichen/Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Elektrolytstörung, wie Übelkeit und Erbrechen, Erschöpfung und Asthenie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alle oral anzuwendenden Arzneimittel sollten innerhalb von einer Stunde vor oder nach sowie während der Anwendung von Clensia nicht eingenommen werden, da sie aus dem Gastrointestinaltrakt herausgespült werden könnten. Dies kann bei Antihypertensiva klinisch bedeutsam sein, da ein vorübergehender Anstieg des Blutdrucks aufgrund einer unzureichenden Wirkstoffresorption beobachtet wurde.
Patienten, die Arzneimittel mit einer Wirkung auf die Nierenfunktion einnehmen (wie Diuretika, ACE-Hemmer, ARB oder NSAR), weisen bei der Einnahme osmotisch wirksamer Arzneimittel zur Darmvorbereitung ein erhöhtes Risiko für Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts auf. Diese Patienten sollten auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr überwacht werden, und es sollte in Erwägung gezogen werden, vor und nach der Behandlung Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Kreatinin, BUN) durchzuführen.
Die therapeutische Wirkung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie Antiepileptika, Digoxin und Immunsuppressiva oder mit kurzer Halbwertszeit kann besonders beeinträchtigt sein.

Clensia kann bei Verwendung mit Lebensmittelverdickern auf Stärkebasis zu einer möglichen Wechselwirkung führen. Der Inhaltsstoff Macrogol schwächt die verdickende Wirkung von Stärke ab und verflüssigt Präparate, die bei Schluckbeschwerden dick bleiben sollen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Macrogol 4000 bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Da die systemische Exposition durch Macrogol 4000 zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten. Clensia kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies notwendig ist.

Stillzeit
Es sind keine Erfahrungen mit der Anwendung von Macrogol während der Stillzeit dokumentiert. Es wird angenommen, dass Macrogol 4000 keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Macrogol 4000 vernachlässigbar ist. Aus diesem Grund kann Clensia während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies notwendig ist.

Fertilität
Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Clensia auf die Fertilität vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Wirkungen auf die Fertilität auftreten, da Macrogol 4000 nur in sehr geringem Umfang resorbiert wird.

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

Clensia hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die sich einer Darmreinigung mit Mischungen aus Macrogol und Elektrolyten unterziehen, kommt es häufig zu gastrointestinalen Beschwerden wie abdominalen Krämpfen, Blähungen, Übelkeit und Irritation der Analgegend. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht ausgeprägt und klingen in der Regel rasch ab, wenn die Verabreichungsgeschwindigkeit gesenkt oder die Einnahme des Arzneimittels vorübergehend unterbrochen wird. Diarrhoe ist ein erwartetes Ergebnis der Darmvorbereitung.
Sehr selten wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Pruritus, Ausschlag, Angioödem, Urtikaria, Dyspnoe, anaphylaktischer Schock) berichtet.

In kontrollierten klinischen Studien wurde eine Population von 442 erwachsenen und 174 pädiatrischen Patienten, die mit Clensia behandelt wurden, mit anderen PEG 4000/3350-Zubereitungen verglichen.
Alle in diesen Studien bei mit Clensia behandelten Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sowie nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen der Anwendung anderer PEG 4000/3350-Zubereitungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und den folgenden Häufigkeitskategorien angegeben:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Präsynkope, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen				Arrhythmie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Aufgetriebener Bauch	Erbrechen, Irritation der Analgegend	Schmerzen im Oberbauch, Geschmacksstörung, Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Ausschlag, Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schüttelfrost	Asthenie, Unwohlsein
Untersuchungen			Kalium im Blut erniedrigt, Vorübergehender Anstieg des Blutdrucks	Störungen im Elektrolythaushalt

Kinder und Jugendliche

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Aufgetriebener Bauch, Erbrechen	Irritation der Analgegend	Diarrhöe, Ungewöhnlicher Stuhlgang, Aufstoßen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Asthenie	Schüttelfrost	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung von Clensia berichtet.
Die absichtliche oder versehentliche Einnahme von mehr als der empfohlenen Dosis von Clensia kann zu schwerer Diarrhoe und einem Elektrolytungleichgewicht einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie sowie Dehydratation und Hypovolämie mit entsprechenden Anzeichen und Symptomen führen. In diesem Fall sollte der Patient überwacht werden und große Mengen an Flüssigkeit, insbesondere Fruchtsäfte, zu sich nehmen. Im seltenen Fall einer mit schweren Stoffwechselentgleisungen einhergehenden Überdosierung kann eine intravenöse Rehydratation erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Osmotisch wirkende Laxanzien, ATC-Code: A06AD65.

Wirkmechanismus

Der primäre Wirkmechanismus von Clensia besteht in der osmotischen Wirkung von Macrogol 4000 (Polyethylenglykol), Natriumsulfat und den Citraten und führt dazu, dass Wasser im Kolon zurückgehalten wird. Dadurch wird der Transport von festen Stuhlmaterialien verstärkt und eine abführende Wirkung erzielt, die zu einer Reinigung des Dickdarms führt. Simeticon wirkt gegen Gas und Schaum, was vermutlich während der Koloskopie zu einer verbesserten Sichtbarkeit der Schleimhaut führt. In klinischen Studien mit Clensia konnte jedoch im Vergleich zu anderen darmreinigenden Lösungen ohne Simeticon keine verbesserte Sichtbarkeit gezeigt werden (siehe unten).
Clensia ist eine kleinvolumige Darmvorbereitung. Da Clensia leicht hyperosmotisch ist, kann es einen verstärkten Übergang von Flüssigkeit und Elektrolyten vom Plasma in den Gastrointestinaltrakt verursachen. Daher wird empfohlen, nach der Darmvorbereitung zusätzlich klare Flüssigkeit (z. B. Wasser, Fruchtsaft, Softdrink, Tee usw. ohne Milch) einzunehmen, um den Flüssigkeits- und Elektrolytverlust des Körpers zu vermeiden.
Die zur Einstellung der Osmolarität in der Formulierung enthaltenen Elektrolyte (Natriumchlorid, Kaliumchlorid) sowie die ergänzende Zufuhr klarer Flüssigkeit führen üblicherweise nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen von Natrium, Kalium oder Wasser und minimieren das Risiko für Dehydratation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Clensia wurden in zwei randomisierten, aktiv kontrollierten, für den Prüfarzt verblindeten Studien der Phase 3 mit Patienten untersucht, die sich einer elektiven Koloskopie unterzogen.
In der ersten Studie erhielten 422 Patienten randomisiert Clensia oder 4 Liter einer Zubereitung mit dem Goldstandard PEG-ES (Macrogol plus Elektrolyte). Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten mit ausgezeichneter oder guter Darmreinigung laut Beurteilung durch den Arzt, der das Verfahren durchführte und dem nicht bekannt war, welche Zubereitung verwendet wurde. Die Beurteilung erfolgte gemäß der validierten Ottawa-Skala zur Darmvorbereitung.

Die Intention-to-Treat-Analyse umfasste 421 Patienten. In dieser Population wurde bei 68,1 % der mit Clensia behandelten Patienten eine erfolgreiche Darmreinigung durchgeführt, während dies bei 69,2 % der mit PEG-ES behandelten Patienten der Fall war (Tabelle 1). Die mittlere Differenz für die Erfolgsrate betrug 1,2 % (95%-KI -10,0 bis zu 7,7 %). Ähnliche Ergebnisse wurden hinsichtlich der Per-Protocol-Population (n = 392) erzielt (erfolgreiche Darmreinigung: 73,6 % bei mit Clensia behandelten Patienten und 72,3 % bei mit PEG-ES behandelten Patienten; mittlere Differenz 1,3 % [95%-KI -7,5 bis zu 10,1 %]). Im Verlauf der Studie sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten.
In der zweiten Studie erhielten 389 Patienten randomisiert Clensia oder 2 Liter PEG-ASC (Macrogolascorbat) plus einen Liter zusätzliche Flüssigkeit.
Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten mit ausgezeichneter oder guter Darmreinigung laut Beurteilung durch einen Arzt. Die Intention-to-Treat-Analyse umfasste 385 Patienten. In dieser Population wurde bei 78,8 % der mit Clensia behandelten Patienten eine erfolgreiche Darmreinigung durchgeführt, während dies bei 74,5 % der mit PEG-ASC behandelten Patienten der Fall war (Tabelle 1). Die mittlere Differenz für die Erfolgsrate betrug 4,3 % (95%-KI -13 bis zu 4 %). Ähnliche Ergebnisse wurden hinsichtlich der Per-Protocol-Population (n = 367) erzielt (erfolgreiche Darmreinigung: 78,3 % bei mit Clensia behandelten Patienten und 74,3 % bei mit PEG-ASC behandelten Patienten; mittlere Differenz 4 % [95%-KI -13 bis zu 5 %]). Im Verlauf der Studie sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten.

Tabelle 1. Anteil der Patienten mit guter bis ausgezeichneter Darmreinigung in klinischen Studien (Intention-to-Treat-Analyse)

	Studie 1			Studie 2		
	Clensia	PEG-ES	Gesamt	Clensia	PEG-ASC	Gesamt
$N_{Intention\text{-}to\text{-}Treat}$	213	208	421	193	192	385
Gute bis ausgezeichnete Darmreinigung	68,1 %	69,2 %	68,6 %	78,8 %	74,5 %	76,6 %
Mittlere Differenz	-1,2 % (95%-KI -10,0 bis zu 7,7 %)			4,3 % (95%-KI -4,2 bis zu 12,7 %)		

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Clensia wurde in einer randomisierten, parallelen, aktiv kontrollierten, für den Endoskopiker verblindeten Phase-3-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren untersucht, die sich einer elektiven Koloskopie unterzogen, und die in folgende drei Altersgruppen unterteilt war: 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre und 12 bis <18 Jahre.
Das primäre Ziel war die Bewertung der Nichtunterlegenheit von Clensia gegenüber PEG-ES (Macrogol 3350 plus Elektrolyte 4 Liter Zubereitung).
Insgesamt wurden 351 Kinder und Jugendliche in die beiden Studienarme randomisiert eingeschlossen und entsprechend entweder mit Clensia oder mit PEG-ES behandelt: 48 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (22 erhielten Clensia, 26 PEG-ES), 151 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren (77 Clensia, 74 PEG-ES) und 152 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (75 Clensia, 77 PEG-

ES). Bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurde Clensia wie in Abschnitt 4.2 beschrieben angewendet. Bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren wurde Clensia wie folgt angewendet:

Alter	Gewicht	Volumen der verabreichten Clensia-Lösung	Zeitlicher Rahmen	Klare Flüssigkeit	Notfalldosis
2 bis < 6 Jahre	≤ 18 kg	500 ml	1-1,5 Stunden	50 % des angewendeten Clensia Volumens	≤ 250 ml
	> 18 kg	650 ml	1-1,5 Stunden		

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde am Tag des diagnostischen Verfahrens der "Boston Bowel Preparation Scale" (BBPS) durch den verblindeten Endoskopisten, dem nicht bekannt war, welche Zubereitung zur Darmreinigung angewendet worden war, erhoben. In der primären Analyse (per protocol set) wurden 258 Kinder und Jugendliche eingeschlossen (122 wurden mit Clensia behandelt, 136 mit PEG-ES). Die Nicht-Unterlegenheit von Clensia gegenüber PEG-ES konnte sowohl in der Altersgruppe von 6 bis < 12 als auch in der Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren gezeigt werden (Tabelle 2), in welchen die Untergrenze des einseitigen 97,5%-Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den BBPS-Scores der beiden Behandlungen oberhalb der vordefinierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze (δ = -1,5) lag. Für die Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren lag die Untergrenze des einseitigen 90%-Konfidenzintervalls geringfügig unterhalb der vordefinierten Grenze und die Nicht-Unterlegenheit konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 2. Varianzanalyse (ANOVA) bezüglich BBPS für die drei Altersgruppen – per-protocol set

Altersgruppen	BBPS score – Mittelwerte Standardabweichung				Ergebnisse der statistischen Auswertung		
	Clensia		PEG-ES		Angepasste mittlere Differenz	Konfidenzintervall (KI)	Einseitiges KI Untergrenze
2 bis < 6 Jahre	N=16	5,9±2,2	N=16	6,6±2,3	-0,7357	90 %	-1,6962
6 bis < 12 Jahre	N=50	6,6±1,9	N=59	6,5±1,8	0,1309	97,5 %	-0,5097
12 bis < 18 Jahre	N=56	6,1±2,1	N=61	6,0±2,0	0,1781	97,5 %	-0,5035

Die Auswertungen in der supportiven Analyse (full analysis set) zeigten die Nicht-Unterlegenheit von Clensia gegenüber PEG-ES in allen drei Altersgruppen. Die BBPS-Werte (Mittelwerte ± Standardabweichung) in der Clensia-Gruppe im Vergleich zur PEG-ES-Gruppe waren jeweils 6,3±2,1 vs. 6,5±2,2 in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren, 6,4±2,1 vs. 6,6±1,8 in der Altersgruppe von 6 bis < 12 Jahren, und 6,0±2,1 vs. 6,0±1,9 in der Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren. Die Untergrenze des einseitigen 97,5 % (90 % für die Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren)-Konfidenzintervalls war in allen Altersgruppen oberhalb des vordefinierten Grenzwertes (-1,1546 bei Kindern in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren, -0,6637 bei Kindern in der Altersgruppe von 6 bis < 12 Jahren, und -0,6420 bei Jugendlichen in der Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren). Zusätzlich wurden auf Grund der geringen Fallzahl in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren Extrapolationsanalysen durchgeführt: nur einige davon unterstützen die Nicht-Unterlegenheit von Clensia gegenüber PEG-ES in dieser Altersgruppe. Unter Berücksichtigung aller Analysen konnte deshalb in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren die Nicht-Unterlegenheit von Clensia gegenüber PEG-ES nicht vollständig bewiesen werden.

Die in jeder Altersgruppe aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen standen nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung. Während der gesamten Studiendauer wurden in keiner der Altersgruppen klinisch relevante Veränderungen von Laborwerten oder anderen Sicherheitsparametern beobachtet, welche Anlass zu Sicherheitsbedenken geben könnten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Macrogol 4000 passiert den Darm, ohne verändert zu werden. Es wird im Gastrointestinaltrakt praktisch nicht resorbiert und hat keine bekannte pharmakologische Aktivität.
Die Resorption von Citronensäure erfolgt hauptsächlich im Dünndarm über einen sättigbaren Transportmechanismus. Nach Einnahme von Clensia ist die Resorption von Citronensäure vernachlässigbar, da die Ausscheidung von Citronensäure im Urin sich nicht mit der von Kontrollen unterscheidet.
Simeticon wird im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert.

Elimination

Nach Resorption werden Macrogol 4000 und Citronensäure im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil der Clensia-Wirkstoffe wurde in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe nicht untersucht, es sind jedoch keine Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Diese Angaben basieren auf konventionellen Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität.
Aufgrund der kurzzeitigen Anwendung wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acesulfam-Kalium (E950)
Limettenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Beutel:
3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung:
Nicht über 25 ºC lagern.
Die Lösung kann bis zu 24 Stunden aufbewahrt und gekühlt (2 °C bis 8 °C) werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Beutel:
Nicht über 30 ºC lagern.

Rekonstituierte Lösung:
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Papier/Polyethylen/Aluminium-Beutel, der das Pulver enthält.
Eine Einzelpackung enthält eine Einzelbehandlung zu 8 Beuteln [4 (große) Beutel A und 4 (kleine) Beutel B].
Mehrfachpackungen enthalten 24, 48, 96, 192 Packungen mit je einer Einzelbehandlung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung über eine nasogastrale Sonde
Die Verabreichung der Clensia Lösung ist über eine nasogastrale Sonde der Größe 8 Fr oder größer möglich.
Nach Beenden der Verabreichung ist kein Spülen des Schlauchs erforderlich.

Anweisungen zur Rekonstitution von Clensia
Clensia-Lösung wird zubereitet, indem der Inhalt von zwei Beuteln A und zwei Beuteln B mit Wasser in einer 1-Liter-Flasche gelöst und die Flasche gut geschüttelt wird, um sicherzustellen, dass die Inhaltsstoffe vollständig gelöst sind. Die Lösung schmeckt besser, wenn sie vor der Einnahme gekühlt wird.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

95576.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig