Allergan

EZICLEN® Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EZICLEN® Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dieses Arzneimittel ist eine auf Sulfat basierende Salzlösung, die vor der Verabreichung in Wasser verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 4.2). Eine Anwendung besteht aus der Einnahme des Inhalts zweier Flaschen. Der Inhalt beider Flaschen ist identisch. Die Mengen der aktiven Bestandteile in einer bzw. zwei Flaschen sind im Folgenden angegeben:

Siehe Tabellen unten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Klare bis leicht trübe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EZICLEN ist indiziert bei Erwachsenen zur Reinigung des Darms für Eingriffe jeder Art, bei denen ein gereinigter Darm erforderlich ist (z. B. bildliche Darstellung des Darms einschließlich Endoskopie sowie radiologische oder operative Maßnahmen).

EZICLEN ist kein Medikament gegen Verstopfung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Für eine ausreichende Reinigung des Darms werden zwei Flaschen EZICLEN benötigt. Vor der Anwendung muss der Inhalt jeder Flasche mit Hilfe des mitgelieferten Bechers auf ein Gesamtvolumen von rund 0,5 l in Wasser verdünnt werden; danach muss innerhalb von 2 Stunden ein weiterer Liter Wasser oder klare Flüssigkeit getrunken werden.

Erlaubte klare Flüssigkeiten sind: Wasser, Tee oder Kaffee (ohne Milch oder Kaffeeweißer), sprudelnde (kohlensäurehaltige) oder stille (kohlensäurefreie) Erfrischungsgetränke, gefilterte Fruchtsäfte ohne Fruchtfleisch (nicht rot oder purpurfarben), klare Suppe oder durchgesiebte Suppe ohne Feststoffe.

Insgesamt liegt die für eine Darmreinigung erforderliche Flüssigkeitsaufnahme bei ungefähr 3 Litern, die vor dem Eingriff getrunken werden. Das Medikament kann, wie unten beschrieben, entweder als geteilte Dosis (verteilt auf 2 Tage, wobei die erste Flasche am Abend vor dem Eingriff und die zweite Flasche am darauffolgenden Morgen eingenommen wird) oder als 1-Tagespräparat oral eingenommen werden (siehe Art der Anwendung). Der genaue Ablaufplan sowie die Abfolge der Einnahme von EZICLEN können vom Arzt festgelegt werden.

Wenn es der Zeitplan für den Eingriff erlaubt, ist die Dosisteilung (2-Tage-Schema) dem 1-Tages-Schema vorzuziehen. Letzteres stellt aber eine mögliche Alternative dar.

Art der Anwendung

DOSISTEILUNG (2-TAGE-SCHEMA)

Am Tag vor dem Eingriff:

Am frühen Abend vor dem Eingriff (z. B. um 18:00 Uhr) sollten die nachstehenden Anweisungen befolgt werden:

- Der Inhalt einer Flasche EZICLEN wird in den in der Packung mitgelieferten Becher geschüttet und mit Wasser bis zur Markierungslinie verdünnt (d. h. ca. 0,5 Liter).
- Der Patient nimmt diese verdünnte Lösung ein und trinkt dann über die nächsten zwei Stunden zwei weitere bis zur Markierung mit Wasser oder einer klaren Flüssigkeit gefüllte Becher (d. h. ca. 1 Liter).

Am Tag des Eingriffs:

Am Morgen des Eingriffs (10 bis 12 Stunden nach Einnahme der Abenddosis) sollten die Anweisungen vom Abend zuvor erneut ausgeführt werden:

- Der Inhalt der zweiten Flasche EZICLEN wird in den in der Packung mitgelieferten Becher geschüttet und mit Wasser bis zur Markierungslinie verdünnt (d. h. ca. 0,5 Liter).
- Der Patient nimmt diese verdünnte Lösung ein und trinkt dann über die nächsten zwei Stunden zwei weitere bis zur Markierung mit Wasser oder einer klaren Flüssigkeit gefüllte Becher (d. h. ca. 1 Liter).

Die Einnahme der gesamten verdünnten EZICLEN-Lösung und der zusätzlichen Flüssigkeit (Wasser oder klare Flüssigkeit) sollte abgeschlossen sein:

- Wenn keine Anästhesie eingeleitet wird, mindestens eine Stunde vor Beginn des Eingriffs.
- Wenn eine Anästhesie eingeleitet wird, normalerweise mindestens 2 Stunden vor Beginn des Eingriffs, in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Anästhesisten.

1-TAGES-DOSIERUNGSSCHEMA

(Ein alternatives Dosisschema, das je nach den klinischen Erforderlichkeiten für den einzelnen Patienten ebenfalls verwendet werden kann.)

Am Abend vor dem Eingriff

Am frühen Abend vor dem Eingriff (z. B. um 18:00 Uhr):

- Der Inhalt einer Flasche EZICLEN wird in den in der Packung mitgelieferten Becher geschüttet und mit Wasser bis zur Markierung verdünnt (d. h. ca. 0,5 l).
- Der Patient nimmt diese verdünnte Lösung ein und trinkt dann über die nächsten zwei Stunden zwei weitere bis zur Markierung mit Wasser oder einer klaren Flüssigkeit (d. h. ca. 1 Liter) gefüllte Becher.

Ungefähr 2 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis (z. B. um 20:00 Uhr):

- Der Inhalt der zweiten Flasche EZICLEN wird in den in der Packung mitgelieferten Becher geschüttet und mit Wasser bis zur Markierungslinie verdünnt (d. h. ca. 0,5 Liter).
- Der Patient nimmt diese verdünnte Lösung ein und trinkt dann über die nächsten zwei Stunden zwei weitere bis zur Markierung mit Wasser oder einer klaren Flüssigkeit (d. h. ca. 1 Liter) gefüllte Becher.

Die Einnahme der gesamten verdünnten EZICLEN-Lösung und der zusätzlichen Flüssigkeit (Wasser oder klare Flüssigkeit) sollte abgeschlossen sein:

- Wenn keine Anästhesie eingeleitet wird, mindestens eine Stunde vor Beginn des Eingriffs.
- Wenn eine Anästhesie eingeleitet wird, normalerweise mindestens 2 Stunden vor Beginn des Eingriffs, in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Anästhesisten.

Nach dem Eingriff

Um einen Flüssigkeitsverlust während der Vorbereitung auf den Eingriff auszugleichen, sollten die Patienten aufgefordert werden, anschließend genügende Mengen an Flüssigkeit zu trinken, um so eine ausreichende Hydrierung aufrechtzuerhalten.

Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme

Am Tag vor dem Eingriff ist ein leichtes Frühstück erlaubt. Danach sollte der Patient nur klare Flüssigkeiten als Mittag- und Abendessen sowie weitere Mahlzeit zu sich nehmen, bis der Eingriff durchgeführt wurde. Rote und purpurfarbene Flüssigkeiten, Milch und alkoholische Getränke sollten vermieden werden.

	1 Flasche mit ca. 176 ml Konzentrat (195,375 g)	2 Flaschen entsprechen 2 × ca. 176 ml Konzentrat (390,750 g)
Natriumsulfat	17,510 g	35,020 g
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	3,276 g	6,552 g
Kaliumsulfat	3,130 g	6,260 g

Die Gesamtmenge an Elektrolyt-Ionen ergibt sich wie folgt:

	Inhalt **in g**		Inhalt **in mmol**	
	1 Flasche	2 Flaschen	1 Flasche	2 Flaschen
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
Sulfat	14,845	29,69	154,5	309,0

* stammt aus Natriumsulfat (Wirkstoff) und Natriumbenzoat (sonstiger Bestandteil).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Während der klinischen Entwicklung von EZICLEN wurden insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren Patienten und anderen Gruppen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich, jedoch sollten – wie bei jeder anderen Hochrisikogruppe auch – besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenproblemen

Für diese Gruppe liegen nur ungenügende Daten vor. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenproblemen nicht erforderlich, jedoch sollten – wie bei jeder anderen Hochrisikogruppe auch – besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. EZICLEN sollte bei Patienten mit schweren Nierenproblemen nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberproblemen

Für diese Gruppe liegen nur unzureichende Daten vor. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Leberproblemen nicht erforderlich, jedoch sollten – wie bei jeder anderen Hochrisikogruppe auch – besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EZICLEN bei Kindern und Jugendlichen (z. B. Patienten im Alter von unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

EZICLEN ist kontraindiziert bei Patienten mit folgenden Beschwerden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kongestive Herzinsuffizienz
- Schwerwiegende Verschlechterungen des allgemeinen Gesundheitszustandes, z. B. starke Dehydratation
- Akute Phasen von Darmentzündungen, einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Akute abdominale Erkrankungen, die eine Operation erfordern, wie akute Appendizitis
- Vermutete oder bekannte gastrointestinale Obstruktion oder Stenose
- Vermutete oder bekannte gastrointestinale Perforation
- Störung der Magenentleerung (z. B. Gastroparese, Magenstauung)
- Vermuteter oder bekannter Ileus (Darmverschluss)
- Toxische Kolitis oder toxischer Megakolon
- Übelkeit und Erbrechen
- Aszites
- Schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m^2)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Störungen im Elektrolythaushalt und Dehydrierung:

- Da ein potentielles Risiko für schwere Elektrolytstörungen besteht, muss bei Risiko-Patientengruppen vor Beginn der Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis von EZICLEN sorgfältig abgewogen werden.
  Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn EZICLEN Patienten mit bekannten Kontraindikationen verschrieben wird; außerdem sind besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu treffen, wobei ebenfalls die Bedeutung einer ausreichenden Hydrierung zu beachten ist.
- Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie vor, während und nach der Einnahme von EZICLEN genügend Flüssigkeit zu sich nehmen müssen. Falls ein Patient nach der Einnahme des Medikamentes stark erbricht oder Anzeichen von Dehydrierung sichtbar werden, sollten Maßnahmen zur Rehydrierung ergriffen werden, um mögliche Risiken für ernsthafte Komplikationen auszuschalten, die potentiell mit Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verbunden sind (z. B. Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen). Zusätzlich sollte vor der Behandlung die Durchführung von Labortests (Elektrolyte, Creatinin und Harnstoffstickstoff im Blut) in Erwägung gezogen werden. Den Patienten sollte geraten werden, so viel Wasser oder klare Flüssigkeit wie nötig zu trinken, um eine ausreichende Hydrierung aufrechtzuerhalten.
  Dehydrierung kann zu funktionellem Nierenversagen führen, das durch eine angemessene Flüssigkeitszufuhr reversibel ist.

Risiko-Patienten:

- Bei schwachen, gebrechlichen Patienten, älteren Patienten, solchen mit klinisch signifikanten Nieren-, Leber- oder Herzerkrankungen und Patienten, bei denen ein Risiko für ein Elektrolytungleichgewicht besteht, sollte der Arzt die Durchführung von Elektrolyt- und Nierenfunktionstests sowohl vor Beginn der Behandlung als auch nach der Behandlung in Erwägung ziehen.
- Bei Patienten mit Anzeichen von Dehydrierung oder solchen mit auffälligen Befunden im Elektrolythaushalt sollte dies vor der Anwendung des Darmreinigungspräparates korrigiert werden. Außerdem ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Erkrankungen haben oder Medikamente einnehmen, die das Risiko für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie) oder sonstige mögliche Komplikationen erhöhen. In diesen Fällen sollten die Patienten angemessen überwacht werden.
- Es besteht ein theoretisches Risiko, dass infolge eines Elektrolytungleichgewichts eine Verlängerung des QT-Intervalls auftreten kann.

EZICLEN ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- Gestörtem Würgereflex und solchen, die zu Reflux und Aspiration neigen. Diese Patienten sollten während der Anwendung eines Darmreinigungspräparates beobachtet werden.
- Gastrointestinalen Hypomotilitätsstörungen oder einer medizinischen Vorgeschichte mit Störungen oder Operationen im Gastrointestinaltrakt, die zur Anfälligkeit für Hypomotilität führen.

Hyperurikämie:

- EZICLEN kann vorübergehend einen leichten bis mäßigen Anstieg des Harnsäurespiegels verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Möglichkeit einer Harnsäureerhöhung sollte bedacht werden, bevor EZICLEN Patienten verabreicht wird, bei denen sich eine Hyperurikämie in Form von Gicht manifestiert hat (siehe Abschnitt 4.8).

Ischämische Colitis

- Osmotische Laxativa können aphtöse Geschwüre der Kolonschleimhaut verursachen. Es wurden schwere Fälle von ischämischer Colitis berichtet, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Folglich ist diese Diagnose bei abdominellen Schmerzen mit oder ohne Proktorrhagie nach der Verabreichung von EZICLEN in Betracht zu ziehen.

Weitere Hinweise:

- EZICLEN ist nicht zur direkten Einnahme geeignet. Eine direkte Einnahme der unverdünnten Lösung kann das Risiko für Übelkeit, Erbrechen, Entwässerung und Störungen im Elektrolythaushalt erhöhen. Jede Flasche muss mit Wasser verdünnt und wie empfohlen mit zusätzlichem Wasser eingenommen werden, um die Verträglichkeit für die Patienten sicherzustellen.
- Dieses Arzneimittel enthält 247,1 mmol (oder 5,684 g) Natrium pro Flasche. Dies ist zu beachten bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen.
- Dieses Arzneimittel enthält 35,9 mmol (oder 1,405 g) Kalium pro Flasche. Dies ist zu beachten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solchen, die eine kontrollierte Kaliumdiät einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie für jedes andere Darmreinigungspräparat gilt:

- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Calciumkanalhemmer, Diuretika, Lithium oder Medikamente einnehmen, die die Elektrolytspiegel beeinflussen könnten.
- Zur Vorsicht wird ebenso geraten bei der Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern.
- Diarrhoe ist das erwartete Behandlungsergebnis; daher kann eine orale Begleitmedikation, die innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach dem Behandlungsbeginn und bis zum Ende des Reinigungsprozesses eingenommen wird, aus dem Magen-Darm-Trakt ausgewaschen werden und wird möglicherweise nicht hinreichend resorbiert. Insbesondere kann die

therapeutische Wirkung von regelmäßig oral eingenommenen Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite oder kurzer Halbwertszeit beeinflusst werden (z. B. orale Verhütungsmittel, Antiepileptika, Antidiabetika, Antibiotika, Levothyroxin, Digoxin, …).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es wurden keine Tier-Reproduktionsstudien mit Natrium-, Magnesium- und Kaliumsulfaten durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Daten zur Anwendung dieses Produktes während der Schwangerschaft vor.

Die Einnahme von EZICLEN während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob EZICLEN in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit EZICLEN sollte das Stillen bis zu 48 Stunden nach der Einnahme der zweiten Dosis EZICLEN unterbrochen werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Diarrhoe ist der gewünschte Effekt eines Darmreinigungspräparates und tritt somit nach der Einnahme von EZICLEN auf. Wie bei vielen Interventionen dieser Art kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen. In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurde am häufigsten über Unwohlsein, Blähbauch, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen berichtet.

Während klinischer Studien berichteten mehr Patienten über Erbrechen, wenn EZICLEN nach dem Ein-Tages-Dosisschema genommen wurde als bei Dosisteilung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen von EZICLEN wird wie folgt klassifiziert:
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).

In der obenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien aufgelistet; es wurden auch Ereignisse berücksichtigt, die in Einzelfällen auftraten. Darüber hinaus werden nach der Markteinführung bekanntgewordene Nebenwirkungen aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Überempfindlichkeit (einschließlich Urtikaria, Juckreiz, Ausschlag, Erythem, Dyspnoe, Halsenge)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Dehydrierung
	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Elektrolytungleichgewicht
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Verwirrtheitszustand*
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, Schwindel
	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Verlust des Bewusstseins*
	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Tremor
Herzerkrankungen	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Palpitationen *
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Blähbauch, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Beschwerden am After und Enddarm, trockener Mund
	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Ischämische Kolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Hyperhidrosis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Muskelspasmen*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Unwohlsein
	Gelegentlich	Schüttelfrost
	Nicht bekannt (nach Markteinführung)	Asthenie*
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Blutwerte von Creatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase und Phosphor, Hyperbilirubinämie, Störungen in der Blutchemie einschließlich Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hyperurikämie.

* Klinische Folgen einer Dehydrierung und/oder eines Elektrolyt-Ungleichgewichts

Zusatzinformation zu speziellen Patientengruppen

In klinischen Studien wurde eine vorübergehende Zunahme des Harnsäurewertes beobachtet. Zu Patienten mit einer Hyperurikämie oder Gicht in der medizinischen Vorgeschichte siehe Abschnitt 4.4.

Bezüglich der Sicherheit wurden während der klinischen Entwicklung von EZICLEN insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren Menschen und anderen Patienten festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Jedoch sollten bei älteren Patienten dieselben besonderen Vorsichtsmaßnahmen angewandt werden wie für jede andere Hochrisikogruppe auch (siehe Abschnitt 4.4).

Zu Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung oder Falschanwendung (d. h. keine Verdünnung des Präparates und/oder ungenügende Wasseraufnahme) sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Störungen im Elektrolythaushalt zu erwarten. Konservative Maßnahmen sind in der Regel ausreichend; es sollte eine orale Rehydrierungstherapie verabreicht werden. Im seltenen Fall einer durch Überdosierung hervorgerufenen schweren Stoffwechselstörung sollte intravenös rehydriert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Osmotisch wirkende Laxanzien, Mineralsalze in Kombination
ATC-Code: A06AD10

Wirkmechanismus

EZICLEN ist ein osmotisch wirkendes Laxativ. Sein Wirkmechanismus beruht in erster Linie auf dem limitierten und sättigbaren aktiven Sulfat-Transport. Durch die Sättigung des gastrointestinalen Transportmechanismus bleibt Sulfat im Darm. Über den osmotischen Effekt von nichtresorbiertem Sulfat wird Wasser im Darm zurückgehalten und letztlich der Darm gereinigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der osmotische Effekt von nichtresorbierten Ionen führt bei deren Einnahme mit großen Mengen an Wasser zu einer massiven wässrigen Diarrhoe. In klinischen Studien vergingen bis zu einer eindeutigen Diarrhoe im Mittel rund 6,3 Stunden, wenn die einzelnen Dosen im Abstand von 12 Stunden eingenommen wurden, sowie 2,8 Stunden bei einem Abstand von einer Stunde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von EZICLEN wurde in zwei randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, Untersucher-blinden, pivotalen klinischen Phase-III-Studien getestet.

Die primäre Analyse auf Wirksamkeit basierte auf die für jeden Patienten eruierte Erfolg- bzw. Misserfolg-Rate der Reinigung. Für die statistische Analyse wurde eine Darmreinigung, die mit „gut" oder „ausgezeichnet" bewertet wurde als „Erfolg" betrachtet, während mit „schlecht" oder „ausreichend" bewertete Reinigungen als „Misserfolg" gewertet wurden. Wenn sich Patienten keiner Koloskopie unterzogen, wurde dies als Therapieversagen eingestuft.

Ergebnisse der Studien, in denen EZICLEN gegenüber einer Vergleichslösung aus 2 Litern Polyethylenglycol (PEG) plus Elektrolyte als geteilte Dosis (379 randomisierte Patienten, 356 in der PP-Population) und als eine Dosis (408 randomisierte Patienten, 364 Patienten in der PP-Population) getestet wurde, zeigen in beiden Dosierungsschemata im Hinblick auf den primären Endpunkt die Nicht-Unterlegenheit von EZICLEN gegenüber dem 2-Liter-PEG-basierten Produkt, d. h. die Rate der Darmreinigung, die mit „ausgezeichnet" oder „gut" bewertet wurde war bei EZICLEN und dem 2-Liter-PEG-basierten Produkt ähnlich (Ergebnisse der PP-Population):

- Für das geteilte Behandlungsschema: 97,2 % und 96,1 % für EZICLEN bzw. das 2-Liter-PEG-basierte Produkt [95 % CI: -2,7 bis 4,8 innerhalb der vorgegebenen Spanne von 15 %]
- Für das eintägige Behandlungsschema: 84 % und 82,9 %, für EZICLEN bzw. das 2-Liter-PEG-basierte Produkt [95 % CI: – 6,5 bis 8,8 innerhalb der vorgegebenen Spanne von 15 %].

Nebenwirkungen waren vor allem gastrointestinaler Art, wie bei jedem Darmreinigungspräparat zu erwarten: Blähbauch, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten gemeldeten Symptome.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kinder von der Geburt bis zum Alter von 6 Monaten eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit EZICLEN gewährt und die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit dem Medikament bei den anderen Altersgruppen, d. h. in den Untergruppen von 6 Monaten bis einschließlich 17 Jahren aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Absorption von Sulfat ist ein limitierter und sättigbarer aktiver Transportprozess; absorbiertes Sulfat wird primär über die Nieren ausgeschieden. Nach der Verabreichung einer klinischen Rezeptur mit demselben Sulfatgehalt wie EZICLEN an sechs gesunde Freiwillige (gemäß dem Dosisteilungsschema, d. h. zwei Dosen im Abstand von 12 Stunden) wurde die maximale Sulfatkonzentration im Serum rund 16 Stunden nach der ersten Teildosis und 5 Stunden nach der zweiten Teildosis gemessen [C_{max}: 499,50 µmol/l (CV: 33,03 %) im Vergleich zu den Ausgangswerten von 141 – 467 µmol/l, durchschnittlich 335 µmol/l (CV: 34,40 %)]. Die Serumkonzentration nahm dann mit einer Halbwertszeit von 8,5 Stunden ab (CV: 53,76 %). Das Sulfat wurde vor allem über den Stuhl ausgeschieden (rund 70 % der zugeführten Menge).

Die systemische Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber Sulfat nach EZICLEN-Einnahme wurde ebenfalls zwischen gesunden Freiwilligen, sechs Patienten mit mittlerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance von 30 bis 49 ml/min) bzw. sechs Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Grade A (N = 5) und B (N = 1)) verglichen. Nierenbeschwerden führten zu einer Abnahme der im Urin ausgeschiedenen Sulfatmenge. Folglich waren die durchschnittlichen Werte für AUC und C_{max} rund 50 % höher als bei gesunden Testpersonen. Die systemische Exposition gegenüber Sulfat wurde durch Leberfunktionsstörungen nicht beeinflusst. Bei allen drei untersuchten Gruppen lagen die Serum-Sulfatkonzentrationen 6 Tage nach der EZICLEN-Einnahme wieder auf dem Ausgangsniveau. In dieser Studie führte EZICLEN bei Patienten mit Leber- oder Nierenbeschwerden nicht zu einer klinisch signifikanten Hypersulfatämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination von Natrium-, Magnesium- und Kaliumsulfatsalzen wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität oder zur Ermittlung des mutagenen oder karzinogenen Potenzials durchgeführt.

Begrenzt verfügbare präklinische Daten zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Sulfatsalze von Natrium, Magnesium und Kalium ein Risiko für die Umwelt darstellen. Besondere Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei Lagerung und Verabreichung von Medikamenten mit diesen Inhaltsstoffen sind nicht erforderlich. Zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung siehe Abschnitt 6.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat (E211)
Citronensäure
Apfelsäure
Sucralose
gereinigtes Wasser
Fruchtcocktail-Aroma.

Zusammensetzung des Fruchtcocktail-Aromas:

Natürliche und synthetische Geschmacksstoffe, Propylenglycol (E1520), Ethanol, Essigsäure und Benzoesäure (E210).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Anbrechen der Flasche und/oder Verdünnen mit Wasser muss die Lösung sofort eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen bezüglich der Temperatur erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ungefähr 176 ml Konzentrat in einer hellbernsteinfarbenen Flasche (Polyethylenterephthalat/PET) mit einem kindersicheren Verschluss (hochdichtes Polyethylen).

Ein Becher (Polypropylen) mit einer Markierungslinie, die ein Volumen von rund einem halben Liter anzeigt, wird mit den Flaschen geliefert und soll für Verdünnung und Einnahme verwendet werden.

Packungsgrößen:
2 Flaschen und 1 Becher,
24 × 2 Flaschen und 1 Becher,
6 × 24 (= 144) × 2 Flaschen und 1 Becher sowie
14 × 24 (= 336) × 2 Flaschen und 1 Becher.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel muss vor Gebrauch mit der unter Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2) genannten Wassermenge verdünnt werden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer
IPSEN Consumer HealthCare
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Mitvertrieb
Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park
Dublin 17, D17 E400
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

86203.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. August 2013/21. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt