

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eziclen concentraat voor drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit geneesmiddel is een geconcentreerde zoutoplossing op basis van sulfaat, die vóór toediening verder met water dient verdund te worden [zie rubriek 4.2]. Een behandeling bestaat uit de inname van twee flessen. Beide flessen hebben dezelfde inhoud. De hoeveelheden werkzame bestanddelen in één en twee flessen staan hieronder:

	1 fles bevat ongeveer 176 ml concentraat (195,375 g)	2 flessen, zijnde 2 x ongeveer 176 ml concentraat (390,750 g)
Watervrij natriumsulfaat	17,510 g	35,020 g
Magnesiumsulfaatheptahydraat	3,276 g	6,552 g
Kaliumsulfaat	3,130 g	6,260 g

De totale elektrolyteninhoud is als volgt:

	Inhoud in g		Inhoud in mmol	
	1 fles	2 flessen	1 fles	2 flessen
Natrium*	5,684	11,367	247,1	494,42
Kalium	1,405	2,81	35,9	71,8
Magnesium	0,323	0,646	13,3	26,6
Sulfaat	14,8454	29,69	154,5	309,0

* afkomstig 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 licht troebele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eziclen is aangewezen bij volwassenen voor darmreiniging ter voorbereiding van procedures waarvoor de darmen schoon moeten zijn (bijv. visualisatie van de darmen, waaronder endoscopisch en radiologisch onderzoek of een heelkundige ingreep).

Eziclen is geen behandeling tegen constipatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor een goede darmreiniging zijn twee flessen Eziclen nodig. De inhoud van elke fles moet vóór toediening met water verdund worden, gebruik makend van de bijgevoegde maatbeker, tot een totaal volume van ongeveer 0,5 liter. Daarna moet bijkomend 1 liter water of helder vocht gedronken worden binnen een tijdspanne van 2 uur.

Toegelaten heldere vloeistoffen zijn: water, thee of koffie (zonder melk of andere toevoegingsmiddelen), bruisende of niet-bruisende frisdranken, gezeefde fruitsappen zonder pulp (niet rood of paars van kleur), heldere soepen (bouillon) of soepen, die gezeefd werden om vaste bestanddelen te verwijderen.

In totaal bedraagt het vloeistofvolume, vereist voor darmreiniging, dat voor de procedure dient gedronken te worden ongeveer 3 liter. Dit geneesmiddel kan ingenomen worden zowel in een gesplitste dosis (tweedaagse toediening, waarbij de eerste fles wordt ingenomen de nacht vóór de procedure en de tweede de volgende ochtend) als in een ééndaagse orale voorbereiding, zoals hieronder beschreven (zie *Wijze van toediening*). De arts bepaalt het precieze schema en de tijdstippen van inname van Eziclen.

Indien de timing van de procedure het toelaat, verdient het tweedaagse schema met afzonderlijke dosissen de voorkeur, boven het ééndaagse schema. Het ééndaagse schema kan een nuttig alternatief zijn.

Wijze van toediening

TWEEDAAGS SCHEMA MET AFZONDERLIJKE DOSISSEN

De dag vóór de procedure:

In de vooravond van de dag vóór de procedure (bijv. om 18 uur) moeten de volgende instructies opgevolgd worden:

- De inhoud van één fles Eziclen moet in de bijgevoegde maatbeker gegoten worden en moet met water aangevuld worden tot aan de vullingslijn (d.i. ongeveer 0,5 liter).
- De patiënt moet deze verdunde oplossing uitdrinken, gevolgd door twee extra maatbekers die tot aan de vullingslijn met water of helder vocht gevuld worden (d.i. ongeveer 1 liter), tijdens de volgende twee uur.

De dag van de procedure:

De ochtend van de procedure (10 tot 12 uur na de avonddosis) moeten de instructies van de vorige avond herhaald worden:

- De inhoud van de tweede fles Eziclen moet in de bijgevoegde maatbeker gegoten worden en moet met water aangevuld worden tot aan de vullingslijn (d.i. ongeveer 0,5 liter).
- De patiënt moet deze verdunde oplossing uitdrinken, gevolgd door twee extra maatbekers die tot aan de vullingslijn met water of helder vocht gevuld worden (d.i. ongeveer 1 liter), tijdens de volgende twee uur.

De inname van de volledige verdunde oplossing van Eziclen en de aanvullende vloeistoffen (water of heldere drank) moet afgerond zijn:

- zonder anesthesie, minstens één uur voor het begin van de procedure.
- in geval van anesthesie, gewoonlijk minstens 2 uur voor het begin van de procedure, in overeenstemming met de instructies van de anesthesist.

EENDAAGS DOSERINGSSHEMA (alternatief ééndaags doseringsschema voor gebruik in functie van individuele klinische vereisten voor de patiënt)

De avond vóór de procedure:

Vroeg in de vooravond van de dag vóór de procedure (bijv. om 18 uur):

- De inhoud van één fles Eziclen moet in de bijgevoegde maatbeker gegoten worden en moet met water aangevuld worden tot aan de vullingslijn (ongeveer 0,5 liter).
- De patiënt moet deze verdunde oplossing uitdrinken, gevolgd door twee extra maatbekers die tot aan de vullingslijn met water of helder vocht gevuld worden (d.i. ongeveer 1 liter) tijdens de volgende twee uur.

Ongeveer 2 uur na de start van de eerste dosis (bijv. om 20 uur):

- De inhoud van de tweede fles Eziclen moet in de bijgevoegde maatbeker gegoten worden en moet met water aangevuld worden tot aan de vullingslijn (ongeveer 0,5 liter).
- De patiënt moet deze verdunde oplossing uitdrinken, gevolgd door twee extra maatbekers die tot aan de vullingslijn (ongeveer 0,5 liter) met water of helder vocht gevuld werden (d.i. ongeveer 1 liter) tijdens de volgende twee uur.

De inname van de volledige verdunde oplossing van Eziclen en de aanvullende vloeistoffen (water of heldere drank) moet afgerond zijn:

- zonder anesthesie, minstens één uur voor het begin van de procedure.
- in geval van anesthesie, gewoonlijk minstens 2 uur voor het begin van de procedure, in overeenstemming met de instructies van de anesthesist.

Na de procedure:

Teneinde het vochtverlies dat opgetreden is gedurende de voorbereiding op de procedure te herstellen, moeten de patiënten nadien aangemoedigd worden om een voldoende hoeveelheid vocht in te nemen om een goede hydratatie te verkrijgen.

Voedingsrestricties

De dag vóór de procedure mag een licht ontbijt genuttigd worden. Daarna mag de patiënt enkel heldere vloeistoffen innemen als middagmaal, avondmaal en elke andere maaltijd tot de procedure is uitgevoerd. Rode en parse vloeistoffen, melk en alcoholische dranken dienen vermeden te worden.

Bijzondere patiëntengroepen

Bejaarde patiënten

Tijdens de klinische ontwikkeling van Eziclen werden geen verschillen waargenomen in veiligheid of werkzaamheid tussen bejaarde en andere patiënten [zie rubriek 5.1]. Dosisaanpassingen zijn niet vereist bij bejaarde patiënten, alhoewel er bijzondere voorzorgen voor gebruik dienen te worden genomen in deze patiëntengroep, net als bij elke populatie met een verhoogd risico [zie rubriek 4.4].

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze populatie. Dosisaanpassingen zijn niet vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie, alhoewel er bijzondere voorzorgen voor gebruik dienen te worden genomen in deze patiëntengroep, net als bij elke populatie met een verhoogd risico. Eziclen mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie [zie rubrieken 4.3 en 4.4].

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze populatie. Dosisaanpassingen zijn niet vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie, alhoewel er bijzondere voorzorgen voor gebruik dienen te worden genomen in deze patiëntengroep, net als bij elke populatie met een verhoogd risico [zie rubriek 4.4].

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eziclen in de pediatrie (d.w.z. bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar [zie rubriek 5.1].

4.3 Contra-indicaties

Eziclen is tegenaangewezen bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Congestieve hartinsufficiëntie
- Ernstigere verslechtering van de algemene gezondheidstoestand zoals ernstige dehydratatie
- 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
- Maagledigingsstoornissen (bijv. gastroparese, gastrische stase)
- Patiënten bij wie ileus wordt vermoed of is bevestigd
- Toxische colitis of toxisch megacolon
- Nausea en braken
- Ascites
- Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73m²)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Elektrolytenstoornissen en dehydratatie:

- Gezien het mogelijke risico op ernstige elektrolytenstoornissen, moet de voordeel/nadeelbalans van Eziclen zorgvuldig overwogen worden vooraleer de behandeling op te starten bij risicopopulaties. Er moet speciale aandacht geschonken worden aan gekende contra-indicaties en speciale voorzorgen voor gebruik, inbegrepen het belang van een aangepaste hydratatie, vooraleer Eziclen voor te schrijven aan eender welke patiënt.
- Alle patiënten moeten geadviseerd worden om zich goed te hydrateren vóór, tijdens en na gebruik van Eziclen. Indien een patiënt overvloedig braakt of symptomen van uitdroging begint te vertonen na innamen van het geneesmiddel, dan moeten rehydratatiemaatregelen gestart worden om het potentiële risico op ernstige verwikkelingen t.g.v. vocht- en elektrolytenstoornissen (zoals convulsies en hartritmestoornissen) te vermijden. Daarnaast moeten pre-procedure labotests (elektrolyten-, creatinine- en ureumbepaling) overwogen worden. De patiënt moet ook geadviseerd worden om de nodige hoeveelheden water of heldere vloeistoffen te drinken om een goede hydratatietoestand te behouden.
- Dehydratie kan tot functioneel nierfalen leiden, dat door toediening van gepaste vloeistoffen omkeerbaar is.

Risicopatiënten:

- Bij uitgeputte kwetsbare patiënten, bejaarde patiënten, patiënten met klinisch belangrijke nier- of leverinsufficiëntie of met hartfalen en bij patiënten met risico's van elektrolytenstoornissen, moet de arts overwegen elektrolyten- en nierfunctietests uit te voeren vóór en na de behandeling.
- Bij patiënten die symptomen van dehydratatie vertonen, of met bestaande elektrolytenstoornissen, moeten deze gecorrigeerd worden vóór toediening van de bereiding voor darmreiniging. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij patiënten die aandoeningen vertonen, of die geneesmiddelen innemen, die het risico op een verstoorde vocht- en elektrolytenbalans (waaronder hyponatriëmie en hypokaliëmie) verhogen, of die het risico op mogelijke verwikkelingen kunnen vergroten. In dergelijke gevallen, moeten de patiënten zorgvuldig opgevolgd worden.
- Er bestaat een theoretisch risico op verlenging van het QT-interval ten gevolge van een verstoorde elektrolytenbalans.

Voorzichtigheid in het gebruik is geboden bij patiënten met:

- Verminderde braakreflex en patiënten die gevoelig zijn voor terugvloeï of aspiratie. Dergelijke patiënten moeten onder observatie blijven tijdens de toediening van de oplossing voor darmreiniging.
- Stoornissen met een verminderde gastro-intestinale motiliteit of een voorgeschiedenis van medische aandoeningen of gastro-intestinale ingrepen die voorbestemd zijn voor een verminderde gastro-intestinale motiliteit.

Hyperuricemie:

- Eziclen kan tijdelijke lichte tot matige urinezuurstijgingen veroorzaken [zie rubriek 4.8]. Er dient rekening te worden gehouden met de kans op een urinezuurstijging alvorens Eziclen toe te dienen aan patiënten met een voorgeschiedenis van jichtverschijnselen of hyperuricemie.

Ischemische colitis:

- Osmotische laxeermiddelen kunnen leiden tot afteuze ulcera van het colonslijmvlies en ernstige gevallen van ischemische colitis die hospitalisatie vereisten zijn gemeld. Bijgevolg moet deze diagnose worden overwogen in het geval van buikpijn en/of blijvende pijn met of zonder proctorragie na toediening van Eziclen.

Bijkomende informatie:

- Eziclen is niet gebruiksklaar. Directe inname van de onverdunde oplossing kan het risico op nausea, braken, dehydratie en elektrolytenstoornissen verhogen. Elke fles moet met water verdund worden en er moet extra water gedronken worden, zoals aanbevolen, om een goede tolerantie voor de patiënt te verzekeren.
- Dit geneesmiddel bevat 247,1 mmol (of 5,684 g) natrium per fles. Daarmee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een natriumarm dieet.
- Dit geneesmiddel bevat 35,9 mmol (of 1,405 g) kalium per fles. Daarmee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een kaliumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zoals voor alle bereidingen voor darmreiniging:

- Is voorzichtigheid geboden bij patiënten die calciumantagonisten, diuretica, lithium of geneesmiddelen gebruiken die de elektrolytenbalans kunnen beïnvloeden.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij het innemen van geneesmiddelen met gekende verlenging van het QT-interval.
- Diarree is het verwachte resultaat en concomitante orale medicatie, toegediend 1 tot 3 uur voor het starten van de behandeling en tot het einde van het reinigingsproces, kan uit het spijsverteringsstelsel gespoeld worden, waardoor deze medicatie niet naar behoren geabsorbeerd wordt. In het bijzonder het therapeutisch effect van orale geneesmiddelen, die met regelmaat moeten genomen worden en met een nauwe therapeutische index of met een korte halfwaardetijd (zoals orale contraceptiva, anti-epileptica, antidiabetica, antibiotica, levothyroxine, digoxine, ...), kan in het gedrang komen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werd geen dieronderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met natrium-, magnesium- en kaliumsulfaten [zie rubriek 5.3].

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

Het gebruik van Eziclen wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Eziclen bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens een behandeling met Eziclen tot 48 uur na inname van de laatste dosis van Eziclen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid 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 de bereiding voor darmreiniging en treedt daarom op na inname van Eziclen. Zoals bij alle andere soortgelijke interventies treden bijwerkingen op bij de meerderheid van de patiënten. De vaakst gemelde bijwerkingen uit klinische studies en uit de ervaring na het in de handel brengen zijn een ongemakkelijk gevoel, abdominale opzwellings, buikpijn, nausea en braken.

Tijdens de klinische studies hebben meer patiënten braken gemeld, wanneer Eziclen werd gegeven volgens het ééndaags schema, dan wanneer het tweedaags schema met afzonderlijke dosissen werd gevolgd.

Samenvattende tabel van de bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen met Eziclen is als volgt ingedeeld:

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

De onderstaande tabel bevat de ongewenste effecten gemeld in de klinische studies en omvat voorvallen ervaren door individuele patiënten. Daarnaast werden ook bijwerkingen opgenomen, gemeld na het in de handel brengen van het product.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Overgevoeligheid (waaronder urticaria, pruritus, rash, erytheem, dyspnee, dichtzittende keel)
Voedings- stofwisselingsstoornissen en	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Dehydratie
	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Elektrolytevenwichtstoornis
Psychische stoornissen	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Verwarde toestand*
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn, duizeligheid
	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Bewustzijnsverlies*
	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Tremor*
Hartaandoeningen	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Hartaritmie* Hartkloppingen*
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Abdominale opzwellings, buikpijn, nausea en braken
	Soms	Anorectale ongemakken, droge mond
	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Ischemische colitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Hyperhidrose*
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen en	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Spier spasmen*
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Ongemakken
	Soms	Rillingen
	Niet bekend (postmarketing gegevens)	Asthenie*
Onderzoeken	Soms	Verhoging in het bloed van: aspartaataminotransferase, creatinefosfokinase, lactaatdehydrogenase, fosfor, bilirubine, en biochemische bloedstoornissen, waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie en hyperuricemie

*Klinische gevolgen van dehydratie en/of elektrolytevenwichtstoornis.

Aanvullende informatie over bijzondere patiëntengroepen

Tijdelijke verhogingen in het urinezuurgehalte werden gezien in de klinische studies. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van jichtverschijnselen of met hyperuricemie, zie rubriek 4.4.

Er werden geen verschillen waargenomen wat de veiligheid betreft tussen bejaarde patiënten en andere patiënten tijdens de klinische ontwikkeling van Eziclen [zie rubriek 5.1]. Bijzondere voorzorgen voor gebruik dienen nochtans te worden genomen voor bejaarde patiënten, net als voor elke populatie met een verhoogd risico [zie rubriek 4.4].

Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, zie de rubrieken 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering of bij verkeerd gebruik (bijv. het niet verdunnen van de oplossing en/of onvoldoende water drinken) kunnen nausea, braken, diarree en elektrolytenstoornissen verwacht worden. Doorgaans volstaan conservatieve maatregelen; orale rehydratie moet gegeven worden. In het zeldzame geval van overdosering met ernstige metabole stoornissen, dient intraveneuze rehydratie gebruikt te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: osmotisch laxativum.

ATC-code: A06AD10 (combinatie van minerale zouten).

Werkingsmechanisme

Eziclen is een osmotisch laxativum. Het werkingsmechanisme berust hoofdzakelijk op het beperkt en verzadigbaar actief transportsysteem van sulfaat. Door verzadiging van het gastro-intestinaal transportmechanisme blijft sulfaat in de darm. Het osmotisch effect van niet-geabsorbeerd sulfaat houdt het water in de darm en leidt tot darmreiniging.

Farmacodynamische effecten

Het osmotisch effect van niet-geabsorbeerde ionen veroorzaakt, bij inname van grote hoeveelheden water, een overvloedige, waterige diarree. In klinische studies bedroeg de gemiddelde tijd om een heldere diarree te bekomen ongeveer 6,3 uur na inname van de dosissen met een tussentijd van 12 uur, en ongeveer 2,8 uur na inname met een tussentijd van 1 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van Eziclen werd aangetoond in twee gerandomiseerde, multicentrische, investigatorblinde fase III pivotale klinische studies met een actieve controlegroep.

De primaire efficiëntie-analyse was gebaseerd op het reinigingssucces of de misluktingsgraad bepaald voor elke proefpersoon. Voor de statistische analyse werd een darmreiniging geklasseerd als ‘goed’ of ‘uitstekend’ als “succesvol” beschouwd, terwijl de classificaties ‘matig’ of ‘zwak’ beschouwd werden als “mislukkingen”.

De resultaten van deze studies, die Eziclen vergeleken met een 2-liter polyethyleenglycol (PEG) oplossing met elektrolyten, toegediend respectievelijk in een tweedaags schema met gescheiden dosissen (379 patiënten gerandomiseerd, waarvan 356 in de per protocol (PP) populatie) en in een ééndaags schema (408 patiënten gerandomiseerd, waarvan 364 in de PP populatie), tonen de niet-inferioriteit aan van Eziclen t.o.v. het 2-liter PEG-gebaseerd product, in de beide doseringsschema's, betreffende het primaire eindpunt: d.w.z. het percentage van de darmreinigingen die geklasseerd werden als ‘goed’ of ‘uitstekend’ waren vergelijkbaar voor Eziclen en het 2-liter PEG-gebaseerd product (resultaten van de PP populatie analyse):

- Voor het tweedaags schema met gescheiden dosissen: 97,2% voor Eziclen en 96,1% voor het 2-liter PEG-gebaseerd product [CI95% : -2,7 tot 4,8 binnen de gepredefinieerde marge van 15%]
- Voor het ééndaags schema: 84% voor Eziclen en 82,9% voor het 2-liter PEG-gebaseerd product [CI95% : -6,5 tot 8,8 binnen de gepredefinieerde marge van 15%]

De bijwerkingen waren hoofdzakelijk van gastro-intestinale aard, zoals te verwachten valt voor darmreinigende middelen. Abdominale opzwellings, buikpijn, nausea en braken waren de meest frequent gemelde symptomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenagentschap heeft besloten af te zien van de verplichting om resultaten in te dienen van studies met Eziclen bij zuigelingen van geboorte tot 6 maand oud en ook van de verplichting om resultaten in te dienen van studies met het geneesmiddel bij de overige subgroepen van pediatrische patiënten, nl. de leeftijdsgroepen van 6 maand tot en met 17 jaar [zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatriese patiënten].

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sulfaatabsorptie is een beperkt en verzadigbaar actief transportproces; geabsorbeerd sulfaat wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. Na toediening van een klinische formulering met dezelfde hoeveelheid sulfaat als Eziclen aan zes gezonde vrijwilligers, volgens het schema met gescheiden dosissen (d.w.z. met een tussentijd van 12 uur tussen beide dosissen), werd de maximale serumconcentratie aan sulfaat waargenomen ongeveer 16 uur na de eerste helft van de dosis en 5 uur na de tweede helft [C_{max} : 499,50 $\mu\text{mol/l}$ (CV: 33,03%), in vergelijking met de aanvangswaarden van 141 – 467 $\mu\text{mol/l}$, met een gemiddelde van 335 $\mu\text{mol/l}$ (CV: 34,40%)]. Vervolgens daalde de serumconcentratie met een halfwaardetijd van 8,5 uur (CV: 53,76%). Fecale uitscheiding was de hoofdroute voor sulfaateliminatie (ongeveer 70% van de toegediende hoeveelheid).

De systemische blootstelling (AUC en C_{max}) aan sulfaat na toediening van Eziclen werd ook vergeleken tussen gezonde vrijwilligers, zes patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min) en zes patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh graden A (N=5) en B (N=1)). Nierinsufficiëntie veroorzaakte een vermindering van de hoeveelheid in de urine uitgescheiden sulfaat. Bijgevolg waren de gemiddelde AUC en C_{max} ongeveer 50% hoger dan bij de gezonde proefpersonen. De systemische blootstelling aan sulfaat werd niet beïnvloed door leverinsufficiëntie. De serumconcentraties aan sulfaat keerden terug naar de aanvangswaarden tegen dag 6 na toediening van Eziclen in elk van de drie onderzochte groepen. In deze studie gaf gebruik van Eziclen geen aanleiding tot klinisch significante verhoogde sulfaatwaarden in het bloed bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen reproductieve toxiciteitsstudies uitgevoerd, noch studies om het mutageen potentieel of het carcinogeen potentieel te evalueren van natrium-, magnesium- en kaliumsulfatazouten.

Beperkte niet-klinische gegevens, gebaseerd op multiple doserings-toxiciteitsstudies, hebben geen specifieke risico's voor mensen aan het licht gebracht.

Het is onwaarschijnlijk dat de natrium-, magnesium- en kaliumsulfatazouten een milieurisico inhouden. Er moeten geen bijzondere voorzorgen en veiligheidsmaatregelen worden genomen voor het bewaren en toedienen van geneesmiddelen die deze stoffen bevatten. Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen, zie rubriek 6.6.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)

Citroenzuur, watervrij

Appelzuur

Sucralose

Gezuiverd water

Meervruchtensmaak

Samenstelling van de meervruchtensmaak:

Natuurlijke en synthetische smaakstoffen, propyleenglycol E1520, ethylalcohol, azijnzuur en benzoëzuur E210.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de fles en/of de verdunning met 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 bewaarcondities na eerste opening/verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ongeveer 176 ml concentraat in een lichtbruine fles (polyethyleentereftalaat) met een kindveilige sluiting (hogedensiteitpolyethyleen).

Eén maatbeker (polypropyleen), met een vullingslijn die een volume van ongeveer een halve liter aanduidt, zit in de verpakking bij de flessen en dient voor zowel de verdunning als de toediening.

Verpakking met twee flessen en een maatbeker beschikbaar als :

1 verpakking met twee flessen en een maatbeker

24 x 1 verpakking met twee flessen en een maatbeker

6 x 24 (= 144) x 1 verpakking met twee flessen en een maatbeker

14 x 24 (= 336) x 1 verpakking met twee flessen en een maatbeker.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet verdund worden voor gebruik, met de hoeveelheid water die beschreven staat bij de wijze van toediening [zie rubriek 4.2].

Er zijn geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

MAYOLY PHARMA FRANCE

3 place Renault

92500 Rueil-Mailmaison

Frankrijk

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

BE434323

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/01/2013

Datum van laatste verlenging: 03/05/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2025

Datum van goedkeuring: 07/2025