

1. LEGEMIDLETS NAVN

Plenvu pulver til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Innholdsstoffene i Plenvu er pakket i tre separate doseposer. Den første dosen kommer i én dosepose og den andre dosen kommer som to doseposer, A og B.

Dosepose for dose 1 inneholder følgende virkestoffer:

Makrogol 3350	100 g
Natriumsulfat, vannfritt	9 g
Natriumklorid	2 g
Kaliumklorid	1 g

Elektrolyttkonsentrasjonen i første dose etter fremstilling av 500 ml mikstur er som følger:

Natrium	160,9 mmol/500 ml
Sulfat	63,4 mmol/500 ml
Klorid	47,6 mmol/500 ml
Kalium	13,3 mmol/500 ml

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dose 1 inneholder også 0,79 g sukralose (E955).

Dosepose A og B for dose 2 inneholder følgende virkestoffer:

Dosepose A:

Makrogol 3350	40 g
Natriumklorid	3,2 g
Kaliumklorid	1,2 g

Dosepose B:

Natriumaskorbat	48,11 g
Askorbinsyre	7,54 g

Elektrolyttkonsentrasjonen i andre dose (dosepose A og B) etter fremstilling av 500 ml mikstur er som følger:

Natrium	297,6 mmol/500 ml
Askorbat	285,7 mmol/500 ml
Klorid	70,9 mmol/500 ml
Kalium	16,1 mmol/500 ml

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dose 2 (dosepose A) inneholder også 0,88 g aspartam (E951).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning

Hvitt til gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plenvu er indisert til voksne for tarmtømming før alle kliniske prosedyrer som krever en ren tarm.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Behandlingen består av to separate, ikke identiske 500 ml doser Plenvu. I tillegg skal det med hver dose drikkes minst 500 ml klar væske. Dette kan være vann, klar suppe, fruktjuice uten fruktmasse, leskedrikk, te og/eller kaffe uten melk.

Denne behandlingen kan tas enten over to dager eller en dag som angitt nedenfor:

Dosering over to dager:

- Den første dosen tas kvelden før den kliniske prosedyren og den andre dosen tas om morgenen på dagen for den kliniske prosedyren, ca. 12 timer etter starten av den første dosen.

Dosering over én dag enten som:

- Morgendosering samme dag. Begge dosene tas om morgenen samme dag som den kliniske prosedyren. Den andre dosen bør tas minimum 2 timer etter starten av den første dosen. , eller
- Kveldsdosering dagen før. Begge dosene tas kvelden før den kliniske prosedyren. Den andre dosen bør tas minimum 2 timer etter starten av den første dosen.

Passende doseringsplan skal velges i forhold til tiden for den kliniske prosedyren.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Plenvu anbefales derfor ikke til bruk hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anses ikke å være nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i kliniske studier.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering anses ikke å være nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med forhøyde leverfunksjonsprøver ble inkludert i kliniske studier.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Dose 1: Innholdet i doseposen for dose 1 skal oppløses i vann slik at det gir 500 ml oppløsning. Den rekonstituerte oppløsningen, i tillegg til 500 ml klar væske, bør drikkes over et tidsrom på 60 minutter. Veksling mellom utblandet oppløsning og klar væske er akseptabelt.

Dose 2: Innholdet i de to doseposene (dosepose A og B sammen) for dose 2 skal oppløses i vann slik at det gir 500 ml oppløsning. Den rekonstituerte oppløsningen, i tillegg til 500 ml klar væske, bør

drikkes over et tidsrom på 60 minutter. Veksling mellom utblandet oppløsning og klar væske er akseptabelt.

I noen tilfeller kan inntaket av den rekonstituerte oppløsningen bli bremsset eller midlertidig avsluttet (se pkt. 4.4)

I tillegg til væsken som inntas som en del av behandlingen, kan det også drikkes så mye supplerende klar væske som pasienten ønsker (f.eks. vann, klar suppe, fruktjuice uten fruktkjøtt, leskedrikk, te og/eller kaffe uten melk) gjennom tarmtømmingsprosessen. Merk: Unngå rød eller lilla væske (f.eks. solbærjuice) siden det kan farge tarmen.

Inntak av væske bør stoppes minst:

- to timer før den kliniske prosedyren hvis det skal brukes generell anestesi, eller
- én time før den kliniske prosedyren hvis det ikke skal brukes generell anestesi.

Informasjon angående måltider

Det skal ikke inntas fast føde fra starten av behandlingen til etter at den kliniske prosedyren er foretatt.

Pasientene bør anbefales å legge inn tilstrekkelig tid til å reise til stedet der prosedyren skal gjøres, etter at tarmaktiviteten har avtatt.

Ved to dagers dosering **og** en dags dosering dagen før:

Dagen før den kliniske prosedyren kan pasienten spise en lett frokost fulgt av en lett lunsj som må avsluttes minst 3 timer før inntak av første dose.

Ved dosering en dags dosering morgen samme dag:

Dagen før den kliniske prosedyren kan pasienten spise en lett frokost fulgt av en lett lunsj og en klar suppe og/eller yoghurt til middag, som må avsluttes før klokken 20.00.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes hos pasienter med kjent eller antatt:

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- obstruksjon eller perforasjon i mage-tarm.
- ileus
- lidelser i forbindelse med tømming av mage og tarm (f.eks. gastroparese, gastrisk retensjon, osv.)
- fenylketonuri (på grunn av innholdet av aspartam)
- glukose-6-fostat dehydrogenase-mangel (på grunn av innholdet av askorbat)
- toksisk megakolon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskeinnholdet i Plenvu når det er rekonstituert med vann, erstatter ikke normalt væskeinntak, og tilstrekkelig væskeinntak må opprettholdes.

Som for andre legemidler som inneholder makrogol, er det en mulighet for allergiske reaksjoner inkludert utslett, urtikaria, pruritus, angioødem og anafylakse.

Plenvu bør administreres med forsiktighet til svake eller svekkede pasienter.

Plenvu bør også brukes med forsiktighet til pasienter med:

- nedsatt kvelningsrefleks med tendens til aspirasjon eller regurgitasjon, eller nedsatt bevissthet
Slike pasienter bør overvåkes nøye under administrasjon, spesielt hvis den foregår gjennom en nesekande
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV)
- risiko for arytmi, for eksempel pasienter som er under behandling for kardiovaskulære sykdommer, som har tyreoidesykdommer eller elektrolyttforstyrrelser
- dehydrering
- alvorlig akutt inflammatorisk tarmlidelse.

Hos svekkede og skrøpelige pasienter, pasienter med nedsatt almenntilstand, pasienter med klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, arytmi og pasienter med risiko for elektrolyttforstyrrelser, bør legen vurdere å undersøke elektrolytter, nyrefunksjon samt utføre EKG både før og etter behandlingen. Ved enhver mistanke om dehydrering skal denne korrigeres før bruk av Plenvu.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av alvorlig arytmi, inkludert atrieflimmer, assosiert med bruk av ionisk osmotiske laksativer for tarmtømming. Tilfellene er hovedsakelig pasienter med kjente kardiale risikofaktorer samt elektrolytt-ubalanse.

Hvis pasientene under eller etter behandling utvikler symptomer som indikerer arytmi eller endringer i væske/elektrolyttbalansen (f.eks. ødemer, åndenød, økende fatigue, hjertesvikt), bør plasmaelektrolyttene måles, EKG monitoreres og eventuelle avvik behandles hensiktsmessig.

Hvis pasientene får symptomer som alvorlig oppblåsthet, abdominal distensjon eller smerter i abdomen, skal de trappe ned eller midlertidig stoppe behandlingen til symptomene avtar.

For personer med svelgeproblemer, som har behov for tilsetning av fortykningsmidler til oppløsninger for å forbedre et riktig inntak, bør interaksjoner vurderes, se pkt. 4.5.

Iskemisk kolitt

Det er rapportert iskemisk kolitt, inkludert alvorlig, etter markedsføring hos pasienter behandlet med makrogol for tarmtømming. Makrogol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for iskemisk kolitt eller ved samtidig bruk av kontaktlaksantia (slik som bisakodyl eller natriumpikosulfat). Pasienter med plutselig magesmerte, rektalblødning eller andre symptomer på iskemisk kolitt bør evalueres umiddelbart.

Plenvu inneholder 458,5 mmol (10,5 g) natrium per behandling. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett. Bare en del av natriumet blir absorbert, se pkt. 5.2.

Plenvu inneholder 29,4 mmol (1,1 g) kalium per behandling. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som er på en kontrollert kaliumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Perorale legemidler (f.eks. orale prevensjonsmidler) som tas 1 time før, sammen med eller 1 time etter administrasjon av Plenvu kan skylles gjennom mage-tarmkanalen uten å bli absorbert. Den terapeutiske effekten til legemidler med smalt terapeutisk vindu eller med kort halveringstid, kan være spesielt påvirket.

Plenvu kan ha en potensiell interaktiv effekt når den brukes sammen med stivelsesbaserte fortykningsmidler. Innholdsstoffer i makrogol motvirker stivelsens fortykningseffekt, og resulterer dermed i fortynning av legemidler som behøver og forbli tykk for personer med svelgeproblemer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av virkestoffene i Plenvu hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Fra et klinisk ståsted, ettersom systemisk eksponering av makrogol 3350 er minimal, er det ikke forventet noen effekter under graviditet..

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Plenvu under graviditet.

Amming

Det er ukjent om virkestoffene/metabolittene i Plenvu blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av Plenvus virkestoffer/metabolitter i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Plenvu skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av Plenvu på fertilitet hos mennesker. Studier utført på hunn- og hannrotter viste ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3.).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Plenvu har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Diaré er et forventet resultat av behandlingen. På grunn av behandlingens natur opplever størstedelen av pasientene bivirkninger under behandlingen. Det varierer fra preparat til preparat, men de vanligste bivirkningene er kvalme, oppkast, oppblåsthet, abdominale smerter, anal irritasjon og søvnforstyrrelser. Dehydrering kan forekomme som et resultat av diaré og/eller oppkast.

Fra kliniske studier er det tilgjengelige data fra en populasjon på over tusen pasienter som fikk behandling med Plenvu hvor bivirkningene ble aktivt registrert.

I tabellen nedenfor er en liste med bivirkninger som trenger behandling, rapportert i kliniske studier under behandling med Plenvu.

Frekvensen av bivirkningene til Plenvu er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$) #	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, kvalme	Abdominal distensjon , anorektalt ubehag, abdominale smerter, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet for legemidlet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede		Dehydrering	

sykdommer			
Nevrologiske sykdommer			Hodepine, migrene, søvnighet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Tørste*, fatigue, asteni, kuldegysninger**, smerter, verking
Hjertesykdommer			Palpitasjon, sinustakykardi
Karsykdommer			Forbigående blodtrykksøkning, hetetokter
Undersøkelser			Forbigående økninger i leverenzymmer***, hypernatremi, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypokalemi, redusert bikarbonat, anion gap økt/ redusert, hyperosmolær tilstand

*Tørste inkluderer de foretrukne begrepene: Tørste, tørr munn og tørr hals

** Kuldegysninger inkluderer de foretrukne begrepene: Kuldegysninger, varmekølelse og kuldefølelse

*** Forbigående økninger i leverenzymmer inkluderer de foretrukne begrepene: økt ALAT, økt ASAT, økt GGT, økning i leverenzymverdier, økning i transaminaseverdier

#Ingen bivirkninger med frekvens «svært vanlig» ble rapportert i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved en stor, utilsiktet overdosering hvor diaréen er alvorlig, kan det kreves væske- og elektrolytttilførsel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Osmotisk virkende midler.

ATC kode: A06A D65

Peroral administrasjon av makrogol-baserte elektrolyttoppløsninger forårsaker moderat diaré og resulterer i rask tømning av kolon.

Makrogol 3350, natriumsulfat og høye doser askorbinsyre utøver en osmotisk virkning i kolon, som induserer en lakserende effekt.

Makrogol 3350 øker avføringsvolumet som deretter stimulerer motiliteten i kolon ved hjelp av nevromuskulær aktivitet.

Den fysiologiske konsekvensen medfører en forbedret propulsiv transportering av bløtgjort avføring i kolon.

Elektrolyttene i formuleringen og det supplerende inntaket av klar væske er inkludert for å forhindre klinisk signifikant endringer i natrium-, kalium- eller væskebalansen og dermed redusere risikoen for dehydrering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Størstedelen (> 99,7 %) av makrogol 3350 absorberes ikke av mage-tarmkanalen og utskilles i avføring. I litteratur rapporteres det at all makrogol 3350 som absorberes, utskilles via urinen.

Absorpsjon av askorbat skjer via en natriumavhengig aktiv transportprosess med begrenset kapasitet. En enkelt oral dose over 2 g rapporteres å mette jejunal absorpsjon. Uabsorbert askorbat forblir i tarmlumen, og det anslås at ca. 96 % (48 g) av askorbatkomponenten utskilles i avføring. Askorbat er en naturlig bestanddel av blodet, men når plasmakonsentrasjonen overstiger ca. 15 µg/ml elimineres overskuddet av askorbinsyre hovedsakelig uforandret i urinen.

Størstedelen av oralt sulfat absorberes ikke og ved at det dannes en elektrokjemisk gradient, forhindres absorpsjonen av ledsagende natriumioner. Små mengder sulfationer absorberes gjennom mage-tarmkanalen, som legges til mengden av essensiell uorganisk sulfat dannet ved nedbrytning av svovelholdige aminosyrer. Størstedelen av absorbert uorganisk sulfat elimineres uendret ved glomerulær filtrasjon og gjennomgår mettet tubulær reabsorpsjon.

Osmotisk virkende tarmpreparater fører til en kraftig diaré, noe som resulterer i omfattende eliminering av det meste av legemiddelet via avføring. De kan også føre til endringer i elektrolyttbalansen i kroppen, ofte med mangel på natrium og kalium. Ekstra natrium og kalium som inngår i Plenvu, bidrar til å balansere elektrolyttene. Selv om noe absorpsjon av natrium finner sted, forventes mesteparten av natrium å bli utskilt i avføring som natriumsalter av sulfat og askorbat, de osmotiske virkestoffene som inngår i Plenvu.

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare ved bruk av makrogol 3350, askorbinsyre og natriumsulfat basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Det er ikke utført studier på gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet med dette legemiddelet.

I studier på reproduksjonstoksisitet med Movicol (et legemiddel som inneholder makrogol 3350) var det ingen direkte embryotoksiske eller teratogene effekter hos rotter selv ved nivåer som var toksiske for morydyret. Denne dosen var 20 ganger høyere enn den maksimalt anbefalte dosen av Plenvu for mennesker. Indirekte embryoføtale effekter inkludert reduksjon i foster- og placentavekt, redusert føtal levedyktighet, økt hyperfleksjon for ekstremiteter og poter samt aborter ble observert hos kaniner ved doser som er toksiske for morydyret, som tilsvarer maksimalt anbefalt dose Plenvu for mennesker. Kaniner er spesielt følsomme forsøksdyr overfor effekten av substanser som virker i mage-tarmkanalen, og studiene er utført i overdrevne forhold med administrasjon av høye doser som ikke er klinisk relevante. Resultatene kan være en indirekte effekt av Movicol relatert til morydyrets dårlige almenntilstand forårsaket av en overdreven farmakodynamisk respons hos kaninen. Det var ingen tegn på teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukralose (E955)

Aspartam (E951)

Innkapslet sitronsyre som inneholder sitronsyre (E330) og maltodekstrin (E1400)

Mangosmak som inneholder glyserol (E422), smakssammensetninger, akasiagummi (E414), maltodekstrin (E1400) og naturlige smaksstoffer
Fruktpunsj-smak som inneholder smakssammensetninger, akasiagummi (E414), maltodekstrin (E1400) og smaksstoffer

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Dosepose: 2 år
Rekonstituert oppløsning: 24 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dosepose: Oppbevares ved høyst 25°C

Rekonstituert oppløsning: Oppbevares ved høyst 25°C og drikkes innen 24 timer. Oppløsningen kan oppbevares i kjøleskap. Hold oppløsningen tildekket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver dosepose består av et laminat laget av følgende materialer: polyetylentereftalat (PET), polyetylen, aluminium og harpiks.

Dose 1 inneholder 115, 96 g pulver.

Dose 2 dosepose A inneholder 46,26 g pulver, og Dose 2 dosepose B inneholder 55,65 g pulver.

De tre doseposene er pakket i en gjennomsiktig pose i en eske. Dette tilsvarer en enkelt behandling med Plenvu. Esken inneholder også pakningsvedlegget.

Plenvu er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 40, 80, 160 og 320 behandlinger. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstitueringen av Plenvu i vann kan ta opptil 8 minutter og utføres best ved å drysse pulveret i blandebeholderen og deretter tilsette vannet. Pasienten bør vente med å drikke oppløsningen inntil alt pulveret er oppløst.

Etter oppløsningen i vann kan Plenvu drikkes umiddelbart. Det kan også kjøles ned før det inntas hvis dette er å foretrekke.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Norgine BV
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11411

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. januar 2018

Dato for siste fornyelse: 30. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

14.06.2023