多く報告された。

副作用一覧表

本剤の副作用の発現頻度を以下に従って分類した。

非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（入手したデータから頻度の推定不能）

下表は臨床試験データに基づく副作用の一覧表であるが、自発報告で認められた事象が含まれている。また、市販後調査で報告された有害事象も含まれている。

器官別大分類	発現頻度	副作用
免疫系障害	不明（市販後調査データ）	過敏症（蕁麻疹、そう痒症、発疹、紅斑、呼吸困難、咽喉絞扼感を含む）
神経系障害	低頻度	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	非常に高頻度	腹部膨満、腹痛、悪心、嘔吐
	低頻度	肛門直腸不快感、口内乾燥
腎及び尿路障害	低頻度	排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	非常に高頻度	不快感
	低頻度	悪寒
臨床検査	低頻度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中リン増加、高ビリルビン血症、血液性化学的検査の異常値（低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症及び高尿酸血症を含む）

特殊な集団に関する追加情報

臨床試験において一過性の尿酸値上昇が認められている。痛風症状又は高尿酸血症の既往歴のある患者については、4.4 項を参照のこと。

本剤の臨床開発では、高齢患者と非高齢患者との間で安全性に関する差は全体的に認められなかったが[5.1 項参照]、高リスク集団に該当する高齢者の場合には慎重に投与すること[4.4 項参照]。

腎機能障害又は肝障害の患者については、4.3 項及び 4.4 項を参照のこと。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者は、Yellow Card

Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard またはアプリケーション（Google Play または Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索））を通じて副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与又は誤用（例：本剤の未希釈及び／又は水分摂取が不十分）により、悪心、嘔吐、下痢及び電解質異常が引き起こされることが予想される。通常、保存療法的処置で十分に対応できるため、経口補液療法を行うこと。過量投与によりまれに重症代謝障害を起こすことがあるが、この場合は輸液を行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：浸透圧作用下剤

ATC コード：A06AD10（配合の無機塩類）。

作用機序

本剤は浸透圧性下剤である。本剤の作用機序は主に限定的及び飽和性の硫酸塩の能動輸送過程による。消化管の輸送機構が飽和状態になることで硫酸塩は腸内に留まる。吸収されずに留まった硫酸塩の浸透圧作用により腸管内に水分を保持し、腸管洗浄効果を示す。

薬力学的作用

非吸収性イオンの浸透圧作用により、大量の水分を摂取すると大量の水様下痢を引き起こす。臨床試験において、下痢便が透明になるまでの平均時間は、12 時間間隔で投与した場合は約 6.3 時間、1 時間間隔で投与した場合は約 2.8 時間であった。

臨床的有効性及び安全性

無作為化、実薬対照、多施設共同、評価者盲検化第 III 相ピボタル臨床試験 2 試験において、本剤の臨床的有効性が示された。
主要有効性解析は各被験者を対象に判定した洗浄成功率又は失敗率に基づいて行った。
統計解析にあたり、腸管洗浄度が「良」又は「優」と判定された場合を「成功」とし、

「不可」又は「可」と判定された場合を「失敗」とした。大腸内視鏡検査が施行されなかった場合は処置失敗とした。

本剤及び2 Lのポリエチレングリコール（PEG）含有電解質溶液について、それぞれ分割投与法［無作為化例数379例、治験実施計画書に適合した対象（PP）集団356例］及び1日法（無作為化例数408例、PP集団364例）で比較した試験の結果、両方の投与法において、主要評価項目について2 LのPEG含有製品に対する本剤の非劣性が示され、腸管洗浄度が優又は良と判定された割合は、本剤と2 LのPEG含有製品とで同程度であった（PP集団に基づく結果）。

- 分割投与法：本剤及び2 LのPEG含有製品で、それぞれ97.2%及び96.1%［信頼区間（CI）95%：-2.7～4.8、事前に設定したマージン15%の範囲内］
- 1日法：本剤及び2 LのPEG含有製品で、それぞれ84%及び82.9%［CI 95%：-6.5～8.8、事前に設定したマージン15%の範囲内］

有害事象は他の腸管洗浄剤で予測されるとおり消化器系に発現するものが大半であり、最も報告頻度の高かった症状は腹部膨満、腹痛、悪心及び嘔吐であった。

小児集団

European Medicines Agency（欧州医薬品庁）は、生後6ヵ月までの乳児を対象とした本剤の試験成績の提出義務を免除し、それ以外の小児集団（生後6ヵ月～17歳までを含むサブセット）を対象とした本剤の試験成績については提出義務を延期している［小児への投与に関する情報は4.2項を参照］。

5.2 薬物動態学的特性

硫酸塩の吸収は限定的及び飽和性の能動輸送過程で行われ、吸収された硫酸塩は主に腎臓から排泄される。本剤と硫酸塩の含量が同じ臨床製剤を6名の健常ボランティアに分割投与（12時間間隔で2回投与）したところ、硫酸塩の血清中濃度は1回目の投与後約16時間、2回目の投与後5時間で最高濃度に達した［C_{max}：499.50 µmol/L（CV：33.03%）、対してベースライン値141～467 µmol/L、平均335 µmol/L（CV: 34.40%）］。その後、血清中濃度は減少し、半減期は8.5時間（CV：53.76%）であった。硫酸塩の主な排泄経路は糞中排泄であった（投与量の約70%）。

本剤投与時の硫酸塩の全身曝露量（AUC及びC_{max}）についても、健常ボランティア、中等度の腎機能不全患者6例（クレアチニンクリアランス30～49 mL/min）及び軽度～中等度の肝障害患者6例（Child-Pugh分類A：5例、B：1例）で比較を行った。腎機能障害により硫酸塩の尿中排泄量が減少した。その結果、AUC及びC_{max}の平均値は健常被験者と比較して約50%高かった。硫酸塩の全身曝露量に対する肝障害の影響は認めらなか

った。検討した3群すべてにおいて、硫酸塩の血清中濃度は本剤投与後6日までにベースライン値に戻った。本試験では、肝障害患者又は腎機能障害患者のいずれにおいても、本剤投与による臨床的に重大な高硫酸塩血症は認められなかった。

5.3 前臨床安全性データ

ナトリウム、マグネシウム及びカリウムの硫酸塩の配合剤を用いた生殖毒性試験、がん原性試験及び変異原性試験は実施されていない。

非臨床データは限られているが、反復投与毒性試験ではヒトに対する特別な危険性は認められていない。

ナトリウム、マグネシウム及びカリウムの硫酸塩が環境に影響をもたらす可能性は低く、これらの原薬を含有する医薬品の保管及び投与に関する特別な注意及び安全対策は必要ない。廃棄に関する特別な注意については6.6項を参照のこと。

6 製剤的特性

6.1 添加物一覧

安息香酸ナトリウム（E211）
無水クエン酸
リンゴ酸
スクラロース
精製水
果実系香味

果実系香味の成分：

天然及び合成香味矯味剤、プロピレングリコール E1520、エチルアルコール、酢酸、安息香酸 E210

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施されていないため、本剤を他の医薬品と配合しないこと。

6.3 使用期限

3年である。

ボトルの開封後及び／又は水で希釈後は速やかに使用すること。

6.4 保管上の特別な注意

特別な温度条件下で本剤を保管する必要ない。

遮光のため、本剤は元の包装のまま保管すること。

本剤の開封後及び希釈後の保管条件については6.3項を参照のこと。

6.5 容器・包装単位

子供には開けられない機能を備えたキャップ（高密度ポリエチレン）付きの淡琥珀色のボトル（ポリエチレンテレフタレート）に、約176 mLの濃縮液が充填されている。

本剤の希釈用及び投与用容器として、約0.5 Lの目盛線の付いたコップ（ポリプロピレン）1個がボトルに付属している。

包装単位は、以下の通りである

・1箱にボトル2本及びコップ1個

・24セット：ボトル2本、カップ1本のセットが24セットで1箱

・144セット：ボトル2本、カップ1本のセットの24セットが6箱

・336セット： ボトル2本、カップ1本のセットの24セットが14箱

6.6 廃棄上の特別な注意

本剤は用法に記載されている量の水で希釈してから使用すること［4.2項参照］。

廃棄に関する特別な要件はない。

7 製造販売業者

Ipsen Limited

190 Bath Road
Slough
Berkshire
UK
SL1 3XE

8 販売承認番号

PL 34926/0016

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日:2013 年 3 月 13 日

最終更新日:2018 年 5 月 3 日

10 改訂年月

2019 年 4 月 1 日

1.6.2.2.3 IZINOVA の添付文書（欧州）（原文）

ANNEX 1

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Izinova concentrate for oral solution.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

This medicinal product is a concentrated sulphate-based saline solution to be further diluted in water before administration [see Section 4.2]. One treatment comprises the intake of two bottles. The content of each of the two bottles is identical. Quantities of active ingredients in one and two bottles are presented below:

	1 bottle containing about 176 ml concentrate (195.375 g)	2 bottles corresponding to 2 x about 176 ml concentrate (390.750 g)
Sodium sulphate anhydrous	17.510 g	35.020 g
Magnesium sulphate heptahydrate	3.276 g	6.552 g
Potassium sulphate	3.130 g	6.260 g

The total content of electrolyte ions is as follows:

	Content in g		Content in mmol	
	1 bottle	2 bottles	1 bottle	2 bottles
Sodium*	5.684	11.367	247.1	494.2
Potassium	1.405	2.81	35.9	71.8
Magnesium	0.323	0.646	13.3	26.6
Sulphate	14.845	29.69	154.5	309.0

* derived from sodium sulphate (active ingredient) and sodium benzoate (excipient).

For the full list of excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for oral solution.

Clear to slightly hazy solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Izinova is indicated in adults for bowel cleansing prior to any procedure requiring a clean bowel (e.g. bowel visualisation including endoscopy and radiology or surgical procedure).

Izinova is not a treatment for constipation.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Two bottles of Izinova are needed for appropriate cleansing of the bowel. Prior to administration, the content of each bottle must be diluted in water, using the cup provided, to a total volume of approximately 0.5 litres, and must be followed by the ingestion of an additional 1 litre of water or clear liquid within 2 hours.

Authorised clear liquids are: water, tea or coffee (no milk or non-dairy creamer), fizzy (carbonated) or still (non-carbonated) soft drinks, strained fruit juices without pulp (not coloured red or purple), clear soup or soup strained to remove any solids.

In total, the volume of liquid intake required for bowel cleansing is approximately 3 litres taken orally prior to the procedure. This medicine can be taken either as a split-dose (two-day; with the first bottle taken the night before the procedure, and the second to be taken the following morning), or as a one-day oral preparation as described below (see *Method of administration*). The exact regimen and rate of ingestion of Izinova may be determined by the Physician.

If allowed by the timing of the procedure, the split-dose regimen should be favoured over the one-day regimen. The one-day dose regimen is a potentially useful alternative regimen.

Method of administration

SPLIT-DOSE (TWO-DAY) REGIMEN

The day before the procedure:

Early in the evening prior to the procedure (e.g.: 6:00 pm), the following instructions should be followed:

- The content of one bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (i.e.: about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The day of the procedure:

On the morning of the procedure (10 to 12 hours after the evening dose), the instructions from the previous evening should be repeated:

- The content of the second bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (i.e.: about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The intake of the whole diluted solution of Izinova and additional liquid (water or clear liquid) should be completed:
- In the absence of anaesthesia, at least one hour prior to the start of the procedure.

- In case of anaesthesia, usually at least 2 hours prior to the start of the procedure, in accordance with the instructions of the anaesthetist.

ONE-DAY DOSING REGIMEN (alternative dosing regimen for use depending on individual patient clinical requirement)

The evening before the procedure:

Early in the evening prior to the procedure (e.g.: 6:00 pm):

- The content of one bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

Approximately 2 hours after the start of the first dose (e.g.: 8:00 pm):

- The content of the second bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and diluted with water to the fill line (about 0.5 litre).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The intake of the whole diluted solution of Izinova and additional liquid (water or clear liquid) should be completed:

- In the absence of anaesthesia, at least one hour prior to the start of the procedure.
- In case of anaesthesia, usually at least 2 hours prior to the start of the procedure, in accordance with the instructions of the anaesthetist.

After the procedure

In order to replace fluid lost during the preparation for the procedure, patients should be encouraged to drink a sufficient amount of fluids afterwards to maintain adequate hydration.

Dietary restrictions

The day prior to the procedure, a light breakfast may be consumed. Afterwards the patient should only have clear liquids for lunch, dinner and any other meals until the procedure is performed. Red and purple liquids, milk and alcoholic beverages should be avoided.

Special populations

Elderly population

No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients and other patients during the clinical development of Izinova [see Section 5.1]. Dose adjustment is not required in the elderly patients however, special precautions for use should be taken in this population as for any high-risk population [see section 4.4].

Patients with renal impairment

Insufficient data are available for this population. Dose adjustment is not required in the patients with mild to moderate renal impairment however special precautions should be taken in this population as for any

high-risk population. Izinova should not be used in patients with severe renal impairment (see sections 4.3 and 4.4).

Patients with hepatic impairment

Insufficient data are available for this population. Dose adjustment is not required in the patients with hepatic impairment however special precautions should be taken in this population as for any high-risk population (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Izinova in the paediatric population (i.e. patients below 18 years old) have not yet been established. No data are available (see section 5.1).

4.3 Contraindications

Izinova is contraindicated in patients with the following conditions:

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Congestive heart failure
- Serious deteriorations in general health such as severe dehydration
- Acute phases of intestinal tract inflammation including Crohn's disease and ulcerative colitis
- Acute abdominal disorders subject to surgery such as acute appendicitis
- Patients likely to present with or who already have a gastrointestinal obstruction or stenosis
- Known or suspected gastrointestinal perforation
- Disorders of gastric emptying (e.g. gastroparesis, gastric stasis)
- Patients likely to present with or who already have an Ileus
- Toxic colitis or toxic megacolon
- Nausea and vomiting
- Ascites
- Severe renal insufficiency (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73m2).

4.4 Special warnings and precautions for use

Electrolyte disorders and dehydration:

- Given the potential risk of severe electrolyte disorders, the benefit/risk ratio of Izinova needs to be carefully considered before initiating treatment in at-risk populations. Special attention should be given when prescribing Izinova to any patients with regard to known contraindications, and special precautions for use, including the importance of adequate hydration
- All patients should be advised to hydrate adequately before, during and after the use of Izinova. If a patient develops significant vomiting or signs of dehydration after taking the medicine, rehydration measures should be set up to avoid the potential risks of serious complications associated with fluid and electrolyte disturbances (such as seizure and cardiac arrhythmia). In addition, performing pre-procedure laboratory tests (electrolytes, creatinine and blood urea nitrogen) should be considered. The patient should be advised to drink as much additional water or clear liquids as necessary to maintain an appropriate level of hydration.

At-risk patients:

- In debilitated fragile patients, elderly patients, those with clinically significant renal, hepatic or cardiac impairment and those at risk of electrolyte imbalance, the physician should consider performing a baseline and post-treatment electrolyte and renal function tests.

- Patients presenting dehydration or patients with electrolyte abnormalities should have them corrected before administration of the bowel cleansing preparation. In addition, use caution in patients with conditions, or who are using medications, that increase the risk of fluid and electrolyte disturbances (including hyponatraemia and hypokalaemia) or may increase the risk of potential complications. In this case, patients should be appropriately monitored.
- There is a theoretical risk that QT interval prolongation may occur as a result of electrolyte imbalance.

Use with caution in patients with:

- Impaired gag reflex and patients prone to regurgitation or aspiration. Such patients should be observed during administration of the bowel cleansing preparation.
- Gastrointestinal hypomotility disorders or a history of medical conditions or gastrointestinal surgery that predispose to hypomotility disorders.

Hyperuricaemia:

- Izinova can cause temporary mild to moderate elevations in uric acid [see Section 4.8]. The potential for uric acid elevation should be considered before administering Izinova to patients with history of gouty manifestation or hyperuricaemia (see section 4.8).

Additional information:

- Izinova is not for direct ingestion. Direct ingestion of the undiluted solution may increase the risk of nausea, vomiting, dehydration and electrolyte disturbances. Each bottle must be diluted with water and taken with additional water as recommended to ensure patient tolerance.
- This medicinal product contains 247.1 mmol (or 5.684 g) sodium per bottle. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.
- This medicine contains 35.9 mmol (or 1.405 g) potassium per bottle. To be taken into consideration by patients with reduced kidney function or patients on a controlled potassium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions

As for any other bowel cleansing preparations:

- Use caution in patients using calcium channel blockers, diuretics, lithium treatment, or medications that might affect electrolyte levels.
- Caution is also advised when taking medicines known to prolong the QT interval.
- Diarrhoea is the expected outcome and concomitant oral medication administered within 1 to 3 hours of the start of the treatment and until the end of the cleansing process may be flushed from the gastrointestinal tract and the medication may not be absorbed properly. The therapeutic effect of regularly taken oral drugs with a narrow therapeutic index or short half-life (e.g. oral contraceptives, antiepileptic drugs, antidiabetics, antibiotics, levothyroxine, digoxin...) may be particularly affected.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with sodium, magnesium and potassium sulphates [see Section 5.3].

There are no data from the use of this product in pregnant women.

Izinova is not recommended during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether Izinova is excreted in human milk.

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with Izinova until 48 hours after receiving the second dose.

Fertility

No fertility data are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Izinova has no influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Diarrhoea is the expected outcome of the bowel cleansing preparation, therefore this occurs after Izinova ingestion. As with any intervention of this type, undesirable effects occur in the majority of patients. The most commonly reported adverse drug reactions from clinical trials and post-marketing experience are discomfort, abdominal distension, abdominal pain, nausea, and vomiting.

During clinical trials more patients reported vomiting when Izinova was given as a one-day preparation than when split-dose regimen was followed.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequency of adverse drug reactions to Izinova is classified as follows:

Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (< 1/10,000), unknown (cannot be estimated from the available data).

The table below lists adverse drug reactions collected from clinical trial data, and includes events experienced by individual patients. Additionally, adverse events reported in post-marketing are included.

System Organ Class	Frequency	Adverse Drug Reaction
Immune System Disorders	Unknown (post-marketing data)	Hypersensitivity (including urticaria, pruritus, rash, erythema, dyspnoea, throat tightness)
Nervous System Disorders	Uncommon	Headache, dizziness
Gastrointestinal Disorders	Very common	Abdominal distension, abdominal pain, nausea, vomiting
	Uncommon	Anorectal discomfort, dry mouth
Renal and Urinary Disorders	Uncommon	Dysuria
General Disorders and Administration Site Conditions	Very common	Discomfort
	Uncommon	Chills
Investigations	Uncommon	Aspartate aminotransferase increased, blood creatine phosphokinase increased, blood lactate dehydrogenase increased, blood phosphorus increased, hyperbilirubinaemia, blood chemistry disturbances including hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia *and* hyperuricaemia

Additional information on special populations
Temporary elevations in uric acid have been observed during clinical trials. For patients with history of gouty manifestation or with hyperuricaemia see Section 4.4.

No overall differences in safety were observed between the elderly population and the other patients during the clinical development of Izinova [see Section 5.1]. However special precautions for use should be taken in elderly patients as for any high-risk population [see section 4.4].

For patients with renal or hepatic impairment, see Sections 4.3 and 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions to: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Web site: www.ansm.sante.fr

4.9 Overdose

In case of overdose or misuse (e.g.: non-dilution of the preparation and/or insufficient water intake), nausea, vomiting, diarrhoea and electrolyte disturbances would be expected. Conservative measures are usually sufficient; oral rehydration therapy should be given. In the rare event of overdose triggering a severe metabolic disturbance, intravenous rehydration should be used.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: osmotically acting laxative.

ATC code: A06AD10 (mineral salts in combination).

Mechanism of action

Izinova is an osmotic laxative. Its mechanism of action primarily relies on the limited and saturable sulphate active transport process. Saturating the gastrointestinal transport mechanism leaves sulphate in the bowel. The osmotic effect of unabsorbed sulphate causes water to be retained in the bowel and leads to bowel cleansing.

Pharmacodynamic effects

The osmotic effect of the unabsorbed ions, when ingested with a large volume of water, produces a copious watery diarrhoea. In clinical trials, the mean time until a clear diarrhoea was about 6.3 hours when the doses were separated by 12 hours and about 2.8 hours when they were consumed 1 hour apart.

Clinical efficacy and safety

Clinical efficacy of Izinova was demonstrated in two randomized, actively-controlled, multi-centre, investigator-blinded phase III pivotal clinical trials.

The primary efficacy analysis was based on the cleansing success or failure rate determined for each subject. For statistical analysis, a bowel cleansing graded either 'good' or 'excellent' was considered 'successful' while those graded either 'poor' or 'fair' were considered 'failures'. Those who did not undergo colonoscopy were considered treatment failures.

Results of the studies, which compared Izinova to a 2-liter polyethylene glycol (PEG) plus electrolytes solution, respectively administrated in split-dose regimen (379 patients randomised, 356 patients in the per protocol (PP) population) and in one-day dosing regimen (408 patients randomised, 364 patients in the PP population), show the non-inferiority of Izinova compared to the 2-liter PEG-based product in both dosing regimen conditions regarding primary endpoint: i.e. the rate of bowel cleansing graded either excellent or good of Izinova and the 2-liter PEG-based product was similar (results of PP population):

- for the split-dose regimen : 97.2% and 96.1%, for Izinova and the 2-liter PEG-based product respectively [with a CI95% : -2.7 to 4.8 within the predefined margin of 15%] ;
- for the one-day regimen : 84% versus 82.9%, for Izinova and the 2-liter PEG-based product respectively [with a CI95% ; -6.5 to 8.8 within the predefined margin of 15%.

Adverse events were predominantly gastrointestinal as expected for any bowel cleansing agent; abdominal distension, abdominal pain nausea and vomiting were the most frequent symptoms reported.

<u>Paediatric population</u>

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Izinova in infants from birth to 6 months old and has deferred the obligation to submit the results of studies with the medicine in the rest of the paediatric population, i.e.: in the sub-sets from 6 months to 17 years old, inclusive [see Section 4.2 for information on paediatric use].

5.2 Pharmacokinetic properties

Sulphate absorption is a limited and saturable active transport process; absorbed sulphate is excreted primarily via the kidneys. After administration of a clinical formulation with the same sulphate content as Izinova in six healthy volunteers, according to the split-dose regiment, i.e. two doses separated by 12 hours, the maximum serum concentration of sulphate was observed approximately 16 hours after the first half dose and 5 hours after the second dose [C max: 499.50 µmol/l (CV: 33.03%) in comparison to baseline values of 141 – 467 µmol/l mean 335 µmol/l (CV: 34.40%)]. Serum concentration then declined with a half-life of 8.5 hours (CV: 53.76%). Faecal excretion was the primary route of sulphate elimination (about 70% of the amount administered).

The systemic exposure (AUC and C_{max}) to sulphate after Izinova was also compared between healthy volunteers, six patients with moderate renal impairment (creatinine clearance of 30 to 49 ml/min) and six patients with mild-moderate hepatic impairment (Child-Pugh grades A (N=5) and B (N=1)), respectively. Renal impairment resulted in a decrease in the amount of sulphate excreted into urine. Consequently, the mean AUC and C_{max} values were about 50% higher compared to healthy subjects. Systemic exposure to sulphate was not affected by hepatic impairment. The serum sulphate concentrations returned to baseline by Day 6 after Izinova administration in all three groups investigated. In this study Izinova use did not lead to clinically significant hypersulphataemia in patients with hepatic or renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

No reproductive toxicity studies or studies to evaluate the mutagenic or carcinogenic potential have been performed with the combination of sodium, magnesium and potassium sulphate salts

Limited non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of repeated dose toxicity.

The sodium, magnesium and potassium sulphate salts are unlikely to represent a risk for the environment and no specific precautionary and safety measures have to be taken for the storage and administration of the drug product containing these drug substances. For special precautions for disposal, see Section 6.6.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium benzoate (E211)
Citric acid, anhydrous
Malic acid
Sucralose
Purified water
Fruit cocktail flavour.

Composition of the fruit cocktail flavour:

Natural and synthetic flavouring substances, propylene glycol E1520, ethyl alcohol, acetic acid and benzoic acid (E210).

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After first opening of the bottle and/or diluting in water, the solution should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after first opening/dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

About 176 ml concentrate in a light amber bottle (polyethylene terephtalate) with a child-resistant closure (high density polyethylene).

One cup (polypropylene) with a fill line defining a volume of about half a litre is provided with the bottles, to be used as a dilution and administration device.

1 pack of two bottles and one cup

24 packs of two bottles and one cup
6 x 24 (=144) packs of two bottles and one cup, or
14 x 24 (=336) packs of two bottles and one cup

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handlings

This product must be diluted before use with the amount of water stated in the method of administration [see section 4.2].

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

IPSEN CONSUMER HEALTHCARE
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

- 269 952-4 or 34009 269 952 4 9: 176 ml of concentrate for oral solution in a bottle (polyethylene terephtalate) with a child-resistant closure (high density polyethylene) and one cup (polypropylene). Box of 2.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 April 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

14 Juin 2019

11. DOSIMETRY

Not applicable

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Not applicable

CONDITIONS FOR PRESCRIPTION AND DELIVERING

List 1.

1.6.2.2.4 IZINOVA の添付文書（欧州）（和訳）

附属書 1

製品概要

1 医薬品の名称

Izinova 内用液用濃縮液

2 組成（成分・含量）

本剤は濃縮された硫酸塩ベースの生理食塩水であり、水で用時希釈して使用する［4.2 項参照］。1 回の処置でボトル 2 本を服用する。ボトル 2 本の各内容物は同一である。本剤 1 本及び 2 本に含まれる有効成分量を以下に示す。

	1 本中：濃縮液 約 176 mL を充填 (195.375 g)	2 本中：濃縮液 約 176 mL の 2 倍相当 (390.750 g)
無水硫酸ナトリウム	17.510 g	35.020 g
硫酸マグネシウム水和物	3.276 g	6.552 g
硫酸カリウム	3.130 g	6.260 g

電解質イオンの総含有量を以下に示す。

	含量（g）		含量（mmol）	
	1 本中	2 本中	1 本中	2 本中
ナトリウム*	5.684	11.366	247.1	494.2
カリウム	1.405	2.81	35.9	71.8
マグネシウム	0.323	0.646	13.3	26.6
硫酸塩	14.845	29.69	154.5	309.0

* 硫酸ナトリウム（有効成分）及び安息香酸ナトリウム（添加物）から算出した。

添加物の全一覧は 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

内用液用濃縮液

澄明からわずかに混濁した液

4 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、成人において、腸管内を残渣のない状態にする必要のある手技（例：内視鏡や放射線学的検査等の腸管描出法又は外科手術）の前処置で行う腸管洗浄を適応とする。
本剤は便秘治療薬ではない。

4.2 用法・用量

用量

成人

適切な腸管洗浄を行うには本剤（ボトル）を 2 本使用する必要がある。投与前に必ず付属のコップを用いて各ボトルの内容物を水で希釈し、全量約 0.5 L とすること。希釈した本剤を服用後、続けて 1 L の水又は透明な飲料を 2 時間以内に飲用すること。
透明な飲料として飲用してよいのは、水、お茶又はコーヒー（牛乳なし又は乳成分を含まないコーヒー用クリーム入り）、発泡性（炭酸）又は非発泡性（無炭酸）のソフトドリンク、果肉の入っていないろ過されたフルーツジュース（赤や紫などの着色のないもの）、透明なスープ又は固形物を取り除いてろ過したスープである。
腸管洗浄に必要な液体摂取量は合計約 3 L であり、手技前に経口摂取する。本剤は、以下に示す分割投与（2 日法：1 本目を手技前日の夜に服用し、2 本目を翌日の朝に服用する）又は 1 日経口前処置法のいずれかで使用できる（「*用法*」参照）。本剤の適切な投与法及び服用速度は医師が決定できる。
手技での時間的調節が可能であれば、1 日法よりも分割投与法で投与するほうが望ましい。1 日法は代替投与法として有用であると考えられる。

用法

分割投与（2 日法）法

手技前日：

手技前日の夕方早く（例：6:00 pm）の時点に、以下の指示に従う。

- 本剤 1 本の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約 0.5 L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を 2 時間かけて 2 杯（約 1 L）飲用する。

手技当日：

手技当日の朝（夕方の服用から 10～12 時間後）に、前日夕方に行った指示内容を再度繰り返す。

- 2 本目の本剤の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約 0.5 L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を 2 時間かけて 2 杯（約 1 L）飲用する。

本剤の希釈液全量及び追加で飲用する飲料（水又は透明な飲料）の摂取は、以下の時点までに完了すること。

- 麻酔を使用しない場合は、少なくとも手技開始の 1 時間前までに完了する。
- 麻酔を行う場合は、通常は手技開始の 2 時間以上前までとするが、麻酔科医の指示

に従う。

1 日法 *（各患者の臨床的必要性に応じて用いる代替的な投与法）*

手技前日の夜：

手技前日の夕方早くの時点（例：6:00 pm）：

- 本剤 1 本の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約 0.5 L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を 2 時間かけて 2 杯（約 1 L）飲用する。

1 回目の服用開始から約 2 時間後（例：8:00 pm）：

- 2 本目の本剤の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約 0.5 L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を 2 時間かけて 2 杯（約 1 L）飲用する。

本剤の希釈液全量及び追加で飲用する飲料（水又は透明な飲料）の摂取は、以下の時点までに完了すること。

- 麻酔を使用しない場合は、少なくとも手技開始の 1 時間前までに完了する。
- 麻酔を行う場合は、通常は手技開始の 2 時間以上前までとするが、麻酔科医の指示に従う。

手技後

手技の前処置中の体水分喪失を補うため、手技後は十分な量の水分を摂取して体内水分量を適切に維持するよう患者に指導すること。

食事制限

手技前日の朝食は、軽めの食事であれば摂ってもよい。それ以後は、昼食、夕食等、手技が施行されるまでの食事はすべて透明な飲料のみとする。赤や紫に着色された飲料、乳製品及びアルコール飲料は避けること。

特殊な集団

高齢者

本剤の臨床開発では、高齢患者と非高齢患者との間で安全性及び有効性に関する差は全体的に認められなかった［5.1 項参照］。高齢患者に対する用量調節は不要であるが、高リスク集団に該当する高齢者の場合には慎重に投与すること［4.4 項参照］。

腎機能障害患者

本集団に関して入手可能なデータは限られている。軽度から中等度の腎機能障害患者での用量調節は不要であるが、本集団のうち高リスク集団に該当する患者には特に注意すること。重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないこと（4.3 項及び 4.4 項参照）。

肝障害患者

本集団に関して入手可能なデータは限られている。肝障害患者での用量調節は不要であるが、本集団のうち高リスク集団に該当する患者には特に注意すること（4.4 項参照）。

小児集団

小児集団（18 歳未満の患者）に対する本剤の安全性及び有効性は確立しておらず、入手可能なデータも存在しない。（5.1 項参照）。

4.3 禁忌

本剤は次の患者には投与しないこと。

- 本剤の有効成分及び 6.1 項の一覧に示す添加物に対する過敏症
- うっ血性心不全
- 重度の脱水等の全身健康状態の重篤な悪化
- 活動性の炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）の急性期
- 急性虫垂炎などの手術の対象となる急性腹症
- 胃腸管閉塞症または狭窄の疑いのある患者または既に有する患者
- 腸管穿孔の疑いのある患者または既に有する患者
- 胃排出障害（例：胃不全麻痺、胃うっ滞など）
- イレウスを発症する可能性のある患者または既に発症している患者
- 中毒性大腸炎又は中毒性巨大結腸
- 吐き気と嘔吐
- 腹水
- 重度の腎機能不全（糸球体ろ過量 30 mL/min/1.73m^2 未満）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

電解質異常及び脱水：

- 重度の電解質異常が起こるおそれがあるため、リスク集団に投与する際は、投与開始前に本剤のベネフィット・リスクのバランスを慎重に評価する必要がある。すべての患者において、本剤を処方する際は、既知の禁忌に該当する患者及び適度な水分補給の重要性等の使用上の注意に十分留意すること。
- すべての患者に対し、本剤の服用前、服用中及び服用後は適度な水分補給を行うよう指導すること。本剤服用後に激しい嘔吐又は脱水の徴候があらわれた場合には、体液及び電解質異常により重篤な合併症（痙攣発作及び心不整脈等）を起こすおそれがあることから、リスクを回避するため補液処置を開始すること。また、本剤投与前に臨床検査（電解質、クレアチニン、血中尿素窒素）の実施を考慮すること。体内水分量を適切に維持するため、必要に応じて水又は透明な飲料を追加して飲用するよう患者に指導すること。

リスク患者：

- 衰弱し脆弱な患者、高齢者、臨床的に重大な腎機能障害、肝障害又は心機能障害のある患者及び電解質失調のリスクのある患者の場合、医師はベースライン時及び投与後に電解質及び腎機能検査の実施を考慮すること。
- 脱水症状を呈する患者又は電解質異常のある患者では、腸管洗浄前処置を行う前に

補正を行うこと。また、体液及び電解質異常（低ナトリウム血症及び低カリウム血症を含む）のリスクを増大させる病態又は薬剤の使用、あるいは予測される合併症のリスクを増大させる可能性がある病態の患者又はそのような薬剤を使用している患者では注意すること。この場合、患者を適切にモニタリングすること。

- 理論上、電解質失調によりQT間隔延長を起こすリスクがある。

慎重に投与すべき患者：

- 嘔吐反射障害のある患者及び逆流又は誤嚥を起こすおそれのある患者。このような患者については、十分観察しながら腸管洗浄前処置薬を投与すること。
- 消化管運動低下障害のある患者及び運動低下障害を起こすおそれのある医学的状態又は消化管手術の既往歴のある患者。

高尿酸血症：

- 本剤の投与により、軽度から中等度の一過性の尿酸上昇を起こすことがある［4.8項参照］。痛風症状又は高尿酸血症の既往歴のある患者に本剤を投与する際は、尿酸が上昇する可能性について投与前に検討すること（4.8項参照）。

追加情報：

- 本剤はそのまま服用しない。原液のまま服用した場合、悪心、嘔吐、脱水及び電解質異常のリスクが高まる可能性がある。各ボトルとも、必ず水で希釈してから服用し、推奨されている量の水を追加して摂取させ、患者の忍容性を確保すること。
- 本剤1本中にナトリウムを247.1 mmol（5.684 g）含有する。ナトリウム制限食を摂取している患者では、この点を考慮すること。
- 本剤1本中にカリウムを35.9 mmol（1.405 g）含有する。腎機能が低下している患者又はカリウム制限食を摂取している患者では、この点を考慮にすること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の腸管洗浄前処置薬と同じく以下の点に留意のこと。

- カルシウムチャネル遮断薬、利尿剤、リチウム療法又は電解質濃度に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用中の患者では注意すること。
- QT間隔延長をきたすことが知られている薬剤を使用している場合も注意が必要である。
- 下痢は予測できる結果であり、本剤投与開始1～3時間前から洗浄完了までに同時投与された経口薬は消化管から排出され、適切に吸収されない可能性がある。特に、定期的に投与されている薬剤が治療係数の小さい又は半減期の短い経口薬（例：経口避妊薬、抗てんかん薬、糖尿病用薬、抗菌薬、レボチロキシン、ジゴキシンなど）の場合、薬剤の治療効果に影響する可能性がある。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウムに関して動物を用いた生殖試験は実施されていない［5.3 項参照］。

妊婦に本剤を使用した場合のデータは得られていない。

妊娠中の本剤の使用は推奨されない。

授乳

本剤のヒト母乳中への移行は不明である。

新生児／乳児に対するリスクは否定できない。

本剤投与中及び 2 回目の投与から 48 時間後までは授乳を中止すること。

生殖能

生殖能に関するデータは得られていない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤が自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響はない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

下痢は腸管洗浄前処置で生じる結果として予測されており、本剤服用後に生じるものである。この種の他の介入方法と同様、大多数の患者で副作用が発現する。臨床試験及び市販後調査において最も多く報告された副作用は、不快感、腹部膨満、腹痛、悪心及び嘔吐である。

臨床試験において、本剤を 1 日法で投与した患者では、分割投与法で投与した患者よりも嘔吐が多く報告された。

副作用一覧表

本剤の副作用の発現頻度を以下に従って分類した。

非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（入手したデータから頻度の推定不能）

下表は臨床試験データに基づく副作用の一覧表であるが、自発報告で認められた事象が含まれている。また、市販後調査で報告された有害事象も含まれている。

器官別大分類	発現頻度	副作用
免疫系障害	不明（市販後調査データ）	過敏症（蕁麻疹、そう痒症、発疹、紅斑、呼吸困難、咽喉絞扼感を含む）
神経系障害	低頻度	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	非常に高頻度	腹部膨満、腹痛、悪心、嘔吐
	低頻度	肛門直腸不快感、口内乾燥
腎及び尿路障害	低頻度	排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	非常に高頻度	不快感
	低頻度	悪寒
臨床検査	低頻度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中リン増加、高ビリルビン血症、血液性化学的検査の異常値（低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症及び高尿酸血症を含む）

特殊な集団に関する追加情報

臨床試験において一過性の尿酸値上昇が認められている。痛風症状又は高尿酸血症の既往歴のある患者については、4.4 項を参照のこと。

本剤の臨床開発では、高齢患者と非高齢患者との間で安全性に関する差は全体的に認められなかったが[5.1 項参照]、高リスク集団に該当する高齢者の場合には慎重に投与すること[4.4 項参照]。

腎機能障害又は肝障害の患者については、4.3 項及び 4.4 項を参照のこと。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者は、Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Web site: www.ansm.sante.fr を通じて副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与又は誤用（例：本剤の未希釈及び／又は水分摂取が不十分）により、悪心、嘔吐、下痢及び電解質異常が引き起こされることが予想される。通常、保存療法的処置で十分に対応できるため、経口補液療法を行うこと。過量投与によりまれに重症代謝障害を起こすことがあるが、この場合は輸液を行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：浸透圧作用下剤

ATC コード：A06AD10（配合の無機塩類）。

作用機序

本剤は浸透圧性下剤である。本剤の作用機序は主に限定的及び飽和性の硫酸塩の能動輸送過程による。消化管の輸送機構が飽和状態になることで硫酸塩は腸内に留まる。吸収されずに留まった硫酸塩の浸透圧作用により腸管内に水分を保持し、腸管洗浄効果を示す。

薬力学的作用

非吸収性イオンの浸透圧作用により、大量の水分を摂取すると大量の水様下痢を引き起こす。臨床試験において、下痢便が透明になるまでの平均時間は、12 時間間隔で投与した場合は約 6.3 時間、1 時間間隔で投与した場合は約 2.8 時間であった。

臨床的有効性及び安全性

無作為化、実薬対照、多施設共同、評価者盲検化第 III 相ピボタル臨床試験 2 試験において、本剤の臨床的有効性が示された。

主要有効性解析は各被験者を対象に判定した洗浄成功率又は失敗率に基づいて行った。統計解析にあたり、腸管洗浄度が「良」又は「優」と判定された場合を「成功」とし、「不可」又は「可」と判定された場合を「失敗」とした。大腸内視鏡検査が施行されなかった場合は処置失敗とした。本剤及び 2 L のポリエチレングリコール（PEG）含有電解質溶液について、それぞれ分割投与法［無作為化例数 379 例、治験実施計画書に適合した対象（PP）集団 356 例］及び 1 日法（無作為化例数 408 例、PP 集団 364 例）で比較した試験の結果、両方の投与法において、主要評価項目について 2 L の PEG 含有製品に対する本剤の非劣性が示され、腸管洗浄度が優又は良と判定された割合は、本剤と 2 L の PEG 含有製品とで同程度であった（PP 集団に基づく結果）。

- 分割投与法：本剤及び 2 L の PEG 含有製品で、それぞれ 97.2%及び 96.1%［信頼区間（CI）95%：-2.7～4.8、事前に設定したマージン 15%の範囲内］
- 1 日法：本剤及び 2 L の PEG 含有製品で、それぞれ 84%及び 82.9%［CI 95%：-6.5～8.8、事前に設定したマージン 15%の範囲内］

有害事象は他の腸管洗浄剤で予測されるとおり消化器系に発現するものが大半であり、最も報告頻度の高かった症状は腹部膨満、腹痛、悪心及び嘔吐であった。

小児集団

European Medicines Agency（欧州医薬品庁）は、生後 6 ヵ月までの乳児を対象とした本剤の試験成績の提出義務を免除し、それ以外の小児集団（生後 6 ヵ月～17 歳までを含むサブセット）を対象とした本剤の試験成績については提出義務を延期している［小児への投与に関する情報は 4.2 項を参照］。

5.2 薬物動態学的特性

硫酸塩の吸収は限定的及び飽和性の能動輸送過程で行われ、吸収された硫酸塩は主に腎臓から排泄される。本剤と硫酸塩の含量が同じ臨床製剤を 6 名の健常ボランティアに分割投与（12 時間間隔で 2 回投与）したところ、硫酸塩の血清中濃度は 1 回目の投与後約 16 時間、2 回目の投与後 5

時間で最高濃度に達した［C_{max}：499.50 μmol/L（CV：33.03%）、対してベースライン値 141～467 μmol/L、平均 335 μmol/L（CV: 34.40%）］。その後、血清中濃度は減少し、半減期は 8.5 時間（CV：53.76%）であった。硫酸塩の主な排泄経路は糞中排泄であった（投与量の約 70%）。
本剤投与時の硫酸塩の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）についても、健常ボランティア、中等度の腎機能不全患者 6 例（クレアチニンクリアランス 30～49 mL/min）及び軽度～中等度の肝障害患者 6 例（Child-Pugh 分類 A：5 例、B：1 例）で比較を行った。腎機能障害により硫酸塩の尿中排泄量が減少した。その結果、AUC 及び C_{max} の平均値は健常被験者と比較して約 50%高かった。硫酸塩の全身曝露量に対する肝障害の影響は認めらなかった。検討した 3 群すべてにおいて、硫酸塩の血清中濃度は本剤投与後 6 日までにベースライン値に戻った。本試験では、肝障害患者又は腎機能障害患者のいずれにおいても、本剤投与による臨床的に重大な高硫酸塩血症は認められなかった。

5.3 前臨床安全性データ
ナトリウム、マグネシウム及びカリウムの硫酸塩の配合剤を用いた生殖毒性試験、がん原性試験及び変異原性試験は実施されていない。
非臨床データは限られているが、反復投与毒性試験ではヒトに対する特別な危険性は認められていない。
ナトリウム、マグネシウム及びカリウムの硫酸塩が環境に影響をもたらす可能性は低く、これらの原薬を含有する医薬品の保管及び投与に関する特別な注意及び安全対策は必要ない。廃棄に関する特別な注意については 6.6 項を参照のこと。

6 製剤的特性
6.1 添加物一覧
安息香酸ナトリウム（E211）
無水クエン酸
リンゴ酸
スクラロース
精製水
果実系香味

果実系香味の成分：
天然及び合成香味矯味剤、プロピレングリコール E1520、エチルアルコール、酢酸、安息香酸 E210

6.2 配合禁忌
配合変化試験は実施されていないため、本剤を他の医薬品と配合しないこと。

6.3 使用期限
3 年である。

ボトルの開封後及び／又は水で希釈後は速やかに使用すること。

6.4 保管上の特別な注意

特別な温度条件下で本剤を保管する必要ない。
遮光のため、本剤は元の包装のまま保管すること。
本剤の開封後及び希釈後の保管条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器・包装単位

子供には開けられない機能を備えたキャップ（高密度ポリエチレン）付きの淡琥珀色のボトル（ポリエチレンテレフタレート）に、約 176 mL の濃縮液が充填されている。
本剤の希釈用及び投与用容器として、約 0.5 L の目盛線の付いたコップ（ポリプロピレン）1 個がボトルに付属している。
包装単位は、以下の通りである
・1 箱にボトル 2 本及びコップ 1 個
・24 セット：ボトル 2 本、カップ 1 本のセットが 24 セットで 1 箱
・144 セット：ボトル 2 本、カップ 1 本のセットの 24 セットが 6 箱
・336 セット： ボトル 2 本、カップ 1 本のセットの 24 セットが 14 箱

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

本剤は用法に記載されている量の水で希釈してから使用すること［4.2 項参照］。
廃棄に関する特別な要件はない。

7 製造販売業者

IPSEN CONSUMER HEALTHCARE
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

8 販売承認番号

269 952-4 or 34009 269 952 4 9: ボトル（ポリエチレンテレフタレート製）に入れた経口用濃縮液 176ml、子供用抵抗性閉鎖剤（高密度ポリエチレン製）および 1 カップ（ポリプロピレン製）を含む。2 箱入り。

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日:2013 年 4 月 26 日

10 改訂年月

2019 年 7 月 14 日

11 線量測定

該当なし

12 放射性医薬品の調製に関する指示

該当なし

処方および提供の条件

リスト 1.

1.6.3 企業中核安全性情報（CCSI）

[redacted]









